

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VERÄNDERTE EMOTIONSVERARBEITUNG BEI TINNITUS:  
EINE FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE-STUDIE

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Fabian Lohaus

2013



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

VERÄNDERTE EMOTIONSVERARBEITUNG BEI TINNITUS:  
EINE FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE-STUDIE

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Fabian Lohaus

2013

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	PD Dr. med. Berthold Langguth
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Thomas Loew
Tag der mündlichen Prüfung::	9.10.2013

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Tinnitus: Begriffsbestimmung, Epidemiologie und Ursachen	2
1.2	Das limbische System	4
1.3	Tinnitus und das limbische System	6
1.4	Aktivierung der Amygdala durch Gesichter mit emotionalem Inhalt	10
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>METHODEN</b>	<b>13</b>
3.1	Funktionelle MRT	13
3.2	Stimuli	13
3.3	Versuchsablauf	15
3.3.1	Beschreibung der erhobenen Fragebögen	16
3.4	fMRT-Parameter	17
3.5	Datenanalyse	17
3.5.1	Auswertung der fMRT-Daten	17
3.5.1.1	fMRT-Daten-Vorverarbeitung	17
3.5.1.2	Interferenzstatistische Auswertung der fMRT-Daten	18
3.5.1.3	„Region of Interest“-Analyse	20
3.5.2	Analyse der Verhaltensdaten der Aufmerksamkeitsaufgabe	20
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>21</b>
4.1	Stichprobenbeschreibung	21
4.2	Aufmerksamkeitsaufgabe	23
4.3	fMRT-Daten	24
4.3.1	Affektive vs. Fourier-transformierte Gesichtsausdrücke	24
4.3.2	Fourier-transformierte versus affektive Gesichter	25
4.3.3	Affektive versus neutrale Gesichtsausdrücke	26
4.3.4	Neutrale versus affektive Gesichtsausdrücke	29
4.3.5	Analyse der strukturell definierten „Regions of Interest“	29
4.3.6	Analyse der funktionell definierten „Regions of Interest“	32
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>36</b>
5.1	Verhaltensdaten	36
5.2	fMRT-Daten	37
<b>6</b>	<b>ANHANG</b>	<b>46</b>
6.1	Zusammenfassung	46
6.2	Abkürzungsverzeichnis	47
6.3	Literaturverzeichnis	48

# **1 EINLEITUNG**

Mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie wird in dieser Arbeit untersucht, ob sich Patienten, die einen subjektiven Tinnitus empfinden, bei der Verarbeitung emotionaler Reize von gesunden Probanden unterscheiden. Als subjektiv wird ein Tinnitus bezeichnet, wenn Personen ein Sausen, Brummen oder Pfeifen wahrnehmen, das nicht auf einem objektivierbaren akustischen Signal beruht. Weil bildgebende Untersuchungen an Tinnitus-Patienten Auffälligkeiten in Strukturen des limbischen Systems zeigen (Landgrebe et al., 2009; Lockwood et al., 1999; Mühlau et al., 2006; Plewnia et al., 2007), wird angenommen, dass das limbische System an der Entstehung eines chronischen Tinnitus beteiligt ist (Eggermont & Roberts, 2004). Das limbische System spielt eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung von emotionalen Reizen (Vuilleumier & Pourtois, 2007). Finden sich hier Veränderungen, so sollte sich auch die Verarbeitung von emotionalen Reizen bei Tinnituspatienten von gesunden Personen unterscheiden.

## **1.1 Tinnitus: Begriffsbestimmung, Epidemiologie und Ursachen**

Mit dem Begriff Tinnitus, der vom lateinischen „tinnire“ (klingen) abstammt, werden alle Arten von Ohrgeräuschen bezeichnet, die sich nicht durch von außen auftreffende Schallwellen erklären lassen. Es wird zwischen subjektivem und objektivem Tinnitus unterschieden (Møller, 2007a). Objektiver Tinnitus bezeichnet Ohrgeräusche, die durch einen Untersucher objektivierbar sind. Bei subjektivem Tinnitus wird das Ohrgeräusch hingegen nur von der betroffenen Person wahrgenommen. In den folgenden Ausführungen ist mit „Tinnitus“ stets der subjektive Tinnitus gemeint.

Die Ohrgeräusche werden von den Patienten als Pfeifen, Brummen, Zirpen oder Rauschen charakterisiert und unterscheiden sich von akustischen Halluzinationen durch das Fehlen eines Bedeutungsinhalts. Wahrgenommen werden die Geräusche in einem Ohr, in beiden Ohren oder aber zentral im Kopf.

Møller unterteilt den Tinnitus in drei Schweregrade: leicht, mittel und schwer. Leichter Tinnitus ist in Ruhe hörbar, allerdings ist er nicht mit Leidensdruck verbunden. Patienten mit mittelschwerem Tinnitus berichten von Beeinträchtigungen beim Schlafen, Arbeiten und bei intellektuellen Tätigkeiten. Schwerer Tinnitus verursacht Schlafstörungen und macht intellektuelles Arbeiten unmöglich (Møller, 2010).

In einer repräsentativen Studie aus dem Jahr 1999 betrug die Tinnitus-Prävalenz für alle Altersgruppen in Deutschland 3,91 %. Die Zahl der Erkrankten nimmt mit dem Alter zu und steigt in der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen bis auf 9,28 % an (Pilgramm et al., 2002). Auf internationaler Ebene ergibt sich ein ähnliches Bild (Hoffmann & Reed, 2004).

Beobachtet wird Tinnitus nach Lärmtraumata und im Zusammenhang mit Schädigungen des Gehörs. Weiterhin gehört Tinnitus zu den Symptomen bei Morbus Menière. Er kann als Folge von Otosklerose und sowohl nach Operationen im Bereich des VIII. Hirnnervs oder der Hörbahn als auch nach Infektionen des Gehirns und des Innenohrs auftreten.

Darüber hinaus wird Tinnitus nach der Einnahme von ototoxischen Medikamenten wie Salicylaten, Quinin, Aminoglykosiden, Furosemid und Cisplatin beobachtet (Lockwood et al., 2002).

Tinnitus kann sich nach Schäden auf allen Ebenen der Hörbahn entwickeln. Es ist also möglich, dass Tinnitus in der Folge von Anpassungsmechanismen des Gehirns auf eingetretene Schäden auftritt. Ein solcher Anpassungsmechanismus ist die Neuroplastizität: die Fähigkeit des Gehirns, sich über seine gesamte Lebensspanne an neue Erfahrungen und Bedingungen anzupassen. Neuroplastizität beruht auf der Fähigkeit des Gehirns zur Neubildung von Synapsen, d. h. dem Wachstum von Axonen und Veränderungen in der Proteinsynthese der Neurone (Møller, 2007b). Dieser Anpassungsmechanismus ist kein abschließender Prozess, sondern gehört zum normalen Funktionieren des Gehirns (Pascual-Leone et al., 2005).

Der anatomische Punkt, an dem der Tinnitus erzeugt wird, ist nicht ausschließlich im Ohr, sondern auch im zentralen Nervensystem (ZNS) zu suchen. So kann etwa eine Schädigung der inneren Haarzellen einen Tinnitus auslösen; dass dieser chronifiziert, wird jedoch möglicherweise erst durch Anpassungsmechanismen des Gehirns verursacht. Møller nennt drei mögliche Anpassungsmechanismen, die an der Entwicklung des chronischen Tinnitus beteiligt sein könnten: Überaktivität, „cortical reorganization“ (Neuordnung von kortikalen Strukturen) und „rerouting“ (Umleitung) von Informationen (Møller, 2007b).

Als „cortical reorganization“ bezeichnet man die Neuordnung der kortikalen Repräsentation von Tönen. Tinnitus und Hochtonschwerhörigkeit treten häufig gemeinsam auf. Der durch die Hörstörung bedingte fehlende auditorische Input ist ein starker Induktor für Neuroplastizität (Møller, 2007a). Aus der verminderten Aktivität hemmender Neurone resultiert in den Kerngebieten der aufsteigenden Hörbahn eine Überaktivität, unter anderem in den Nuclei cochleares.



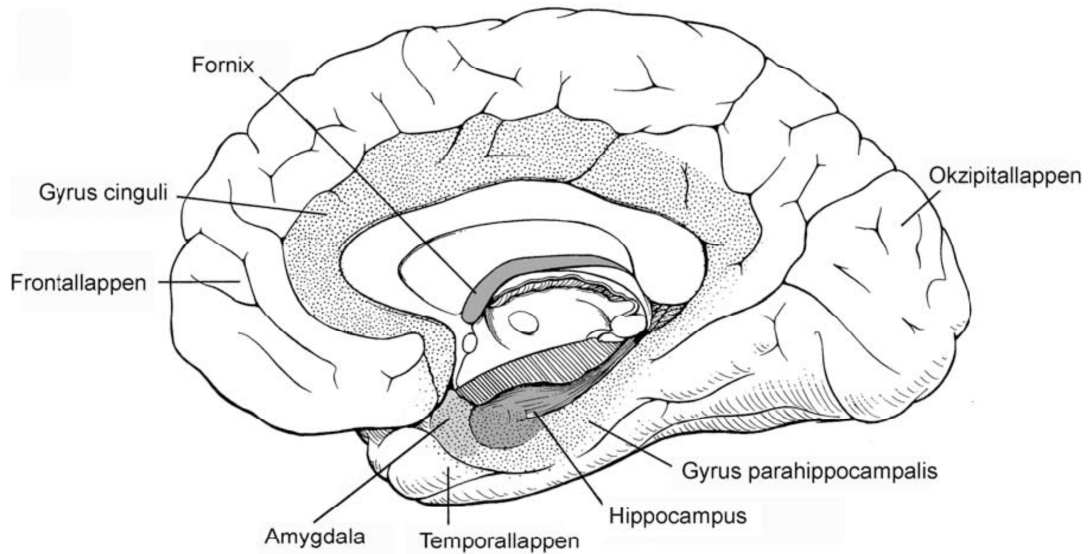
Nach Induktion einer Hochtonschwerhörigkeit kommt es zu Veränderungen in der tonotopen Organisation des Kortex bezüglich der Frequenzen, die noch verarbeitet werden können. Ähnliche Veränderungen wurden auch im somatosensorischen Kortex bei Patienten mit Phantomschmerzen nach Amputationen festgestellt (Eggermont & Roberts, 2004; Saunders, 2007).

Bei einigen an Tinnitus Erkrankten wurde eine verstärkte Aktivierung der nichtklassischen Hörbahn beobachtet. Dieser Teil der Hörbahn ist bei Kindern aktiv, wird jedoch im Zuge der Reifung des ZNS inaktiviert. Die nichtklassische Hörbahn führt zu einer direkten Verbindung von dorsalem und medialem Thalamus-Kern mit den lateralen Kerngebieten der Amygdala. Diese Veränderungen in der Hörbahn werden als „rerouting“ bezeichnet (Møller, 2007b).

## ***1.2 Das limbische System***

Der Begriff des limbischen Systems leitet sich vom lateinischen „limbus“ (Grenze) ab. Bereits 1937 behauptete Papez, das kortikale Substrat für Gefühle sei ein Ring phylogenetisch primitiver Rinde um den Hirnstamm, eine Region, die P. Broca den „limbischen Lobus“ nannte (Papez, 1937). Im selben Jahr berichteten Klüver und Bucy über ein Verhaltenssyndrom bei temporal bilateral lobektomierten Rhesusaffen. Diese waren nach der Operation unfähig, Emotionen wie Angst oder Aggression zu entwickeln (Klüver & Bucy, 1937).

Das limbische System umfasst die Amygdala, den Gyrus parahippocampalis, der die vordere und untere Fortsetzung des Gyrus cinguli darstellt, sowie die darunter liegende Rinde der Hippocampusformation (siehe Abbildung 1 aus: Kandel & Kupfermann, 1996).



**Abbildung 1:** Übersicht über das limbische System, nach Kandel und Kupfermann, 1996

Die Amygdala ist involviert in die Integration von emotionalem und autonomem Verhalten. Eine bilaterale Läsion der Amygdala führt zum sogenannten Klüver-Bucy-Syndrom, das sich durch den Verlust der Beurteilungsfähigkeit emotionaler Aspekte sensorischer Stimuli auszeichnet. Demnach ist die Amygdala wichtig für die Detektion emotionaler Ereignisse und die Produktion angemessener Antworten auf solche Ereignisse (Pitkänen et al., 1997). Darüber hinaus spielt sie eine wichtige Rolle bei der Ausbildung von emotional relevanten Gedächtnisinhalten (LeDoux, 2003). Über ihre Projektionen in das basale Vorderhirn ist sie außerdem an der Regulation des Wachheitsgrades und der Aufmerksamkeit beteiligt (Holland & Gallagher, 1999).

Der Hippocampus liegt größtenteils im Temporallappen, wo er die mediale Wand des Seitenventrikels bildet. Funktionell spielt der Hippocampus eine wichtige Rolle in der Gedächtnisbildung und ist an der Überführung von deklarativen Gedächtnisinhalten aus dem Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis beteiligt (Nieuwenhuys et al., 2007).

### **1.3 Tinnitus und das limbische System**

In diesem Abschnitt werden Modelle vorgestellt, die annehmen, dass Tinnitus zu Veränderungen im limbischen System führen kann (Eggermont & Roberts, 2004; Jastreboff, 2004; Rauschecker et al., 2010). Außerdem werden Befunde aus Tierversuchen (Mahlke & Wallhäuser-Franke, 2004), klinischen Untersuchungen (De Ridder et al., 2006) und Bildgebungsstudien (Arnold et al., 1996; Giraud et al., 1999; Landgrebe et al., 2009; Lockwood et al., 1998; Melcher et al., 2000; Mirz et al., 1999; Mühlau et al., 2006; Mühlnickel et al., 1998) vorgestellt, die diese Modelle unterstützen. Eine Theorie zur Entstehung des chronischen Tinnitus geht davon aus, dass es nach Schädigungen im Innenohr zu einer Überaktivität im Bereich der zentralen Hörbahn und zu einer veränderten kortikalen Repräsentation der verschiedenen Tonhöhen bei Tinnituspatienten kommt (Eggermont & Roberts, 2004).

Eine zweite Theorie sieht den Grund dafür, dass ein Patient seinen Tinnitus nicht nur empfindet, sondern durch ihn krank gemacht wird, in der Etablierung eines bedingten Reflexes. Kommt es zum Zeitpunkt des akuten Tinnitus durch die Erkrankung selbst (z. B. hat der Patient Angst, an einer schweren Krankheit zu leiden) oder durch vom Tinnitus unabhängige Ereignisse (z. B. Scheidung, Stress, schwere Krankheit) zu einer Aktivierung des limbischen Systems, so aktiviert dieses das sympathische, autonome Nervensystem. Besteht diese Konstellation lange genug, wird ein bedingter Reflex etabliert. Der Tinnitus führt zu einer Aktivierung des limbischen Systems. Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems verstärkt die empfundene Lautheit, wodurch ein Circulus vitiosus entsteht, der sich selbst verstärkt und eine spontane Extinktion verhindert (Jastreboff, 2004).

Rauschecker und Kollegen beschreiben in einem Modell die Entstehung der bewussten Tinnitusempfindung, wobei ein Teil des limbischen Systems eine aktivere Rolle

einnimmt. Nach diesem Modell hemmt der Nucleus reticularis des Thalamus (TRN) die Weiterleitung von unangenehmen Geräuschen. Diese Hemmung durch den TRN wird durch den Nucleus accumbens aktiviert. Fehlt diese Hemmung aufgrund eines Ausfalls des Nucleus accumbens, kommt es zur bewussten Wahrnehmung des Tinnitus.

Die Aktivierung des Nucleus accumbens wird nach diesem Modell durch die Amygdala vermittelt. Eine fehlende Aktivierung in der Amygdala kann dann für die andauernde bewusste Wahrnehmung des Tinnitus mitverantwortlich sein (Rauschecker et al., 2010).

Im Tierversuch an Mongolischen Wüstenrennmäusen zeigte sich eine verstärkte Expression von C-fos- und Arg3.1-Proteinen in der lateralen Amygdala und dem Gyrus cinguli, nachdem bei diesen Tieren mit Hilfe von Salicylatinjektionen künstlich ein Tinnitus ausgelöst worden war (Mahlke & Wallhäuser-Franke, 2004).

Langanhaltende Veränderungen der synaptischen Effizienz gehen mit der Änderung der Expression bestimmter Gene einher (Tischmeyer & Grimm, 1999), wobei C-fos als Marker für Aktivität auf zellulärer Ebene angesehen wird (Dragunow & Faull, 1989) und Arg3.1 als Marker für die Neubildung von Synapsen gilt (Lyford et al., 1995). Die Tinnitus-Induktion führt demnach bei Ratten zu Umbauvorgängen auf neuronaler Ebene in Strukturen des limbischen Systems.

An einer kleinen Gruppe (n = 6) von Tinnituspatienten konnte eine reversible Inaktivierung des amygdalohippocampalen Komplexes mit Hilfe von selektiven Amobarbitalinfusionen in die Arteria choroidea anterior erreicht werden. Diese Infusionen führten bei drei von sechs Patienten zu einer zeitlich begrenzten, aber deutlich verminderten Tinnitusempfindung (De Ridder et al., 2006).

Es wurden zahlreiche Untersuchungen an Tinnituspatienten mittels funktioneller und struktureller Bildgebungsverfahren durchgeführt. Hierbei zeigten sich Veränderungen in der Hörbahn und in kortikalen Arealen, aber auch funktionelle und strukturelle

Veränderungen im limbischen System. Diese Befunde werden im Folgenden kurz vorgestellt.

In einer Positronenemissionstomographie (PET)-Studie mit elf Tinnituspatienten trat in den Gyri temporales transversi eine abnormale asymmetrische Aktivierung im Ruhezustand auf (Arnold et al., 1996). Eine Untersuchung an Tinnituspatienten mit lateralisiertem Tinnitus mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) ergab eine abnormal niedrige Aktivierung in den kontralateralen inferioren Colliculi (Melcher et al., 2000). In einer PET-Untersuchung an Patienten, die die Tinnituslautstärke durch Bewegungen der Mund- und Gesichtsmuskulatur verändern konnten, zeigte sich je nach subjektiv empfundener Tinnituslautstärke, dass sich die Stoffwechselaktivität im primären und sekundären auditorischen Kortex und teilweise auch im Hippocampus verstärkte und verminderte. Die Kontrollgruppe wies diese Veränderungen nicht auf. Allerdings unterschieden sich Kontrollgruppe und Probandengruppe hinsichtlich ihres Hörvermögens und Alters (Lockwood et al., 1998).

Mühlnickel und Kollegen konnten mit Hilfe der MEG eine veränderte Organisation der tonotopen Karten im primären auditorischen Kortex feststellen (Mühlnickel et al., 1998). Sie sahen darin ähnliche Veränderungen, wie sie im somatosensorischen Kortex bei Phantomschmerzen auftreten. In zwei weiteren PET-Studien zeigte sich eine erhöhte kortikale Aktivität während der Tinnitusempfindung (Giraud et al., 1999; Mirz et al., 1999). Mirz konnte zeigen, dass Tinnitus zu einer Aktivierung im Temporallappen führt. So wurden bei diesem Versuch zunächst Patienten untersucht, während sie den Tinnitus wahrnahmen. In einem zweiten Schritt wurde der Tinnitus mit Lidocain oder einem akustischen Marker unterdrückt. Es zeigte sich erhöhte Aktivitäten im mittleren temporalen Gyrus und im mittleren frontalen Gyrus während der Tinnitusempfindung, allerdings erfolgte kein Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe (Mirz et al., 1999).

Giraud untersuchte Patienten, die nach einer Operation wegen eines Akustikusneurinoms an Tinnitus litten. Diese Patienten lösten die Tinnituswahrnehmung durch horizontale Augenbewegungen aus. Während sie den Tinnitus empfanden, zeigte sich eine erhöhte Aktivität im posterioren auditorischen Assoziationskortex (Giraud et al., 1999).

In einer weiteren PET-Untersuchung an neun Patienten konnten in drei Arealen erhöhte Aktivitäten registriert werden: im rechten Gyrus angularis, im linken mittleren und im inferioren temporalen Kortex sowie im posterioren Kortex des Gyrus cinguli. Im Anschluss wurde der temporoparietale Kortex mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation stimuliert. Danach berichteten sieben Probanden über eine bis zu 30 Minuten anhaltende Abnahme der empfundenen Tinnitus-Lautstärke. Bei einem Patienten kam es allerdings zu einem Anstieg der Lautstärke (Plewnia et al., 2007).

Mit Hilfe Voxel-basierter Morphometrie (VBM) fanden Mühlau und Kollegen bei Tinnituspatienten eine Minderung der grauen Substanz in der Area subcallosa und eine Zunahme der grauen Substanz im Bereich des posterioren Thalamus (Mühlau et al., 2006). Zudem konnten Landgrebe und Kollegen mit Hilfe der VBM eine Abnahme der grauen Substanz bei Tinnituspatienten im Bereich des rechten inferioren Colliculus und des linken Hippocampus feststellen (Landgrebe et al., 2009).

Chronischer Tinnitus führt bei Ratten zu Veränderungen auf neuronaler Ebene. Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass eine künstlich erzeugte Aktivitätsminderung im limbischen System zu einer verminderten Tinnituswahrnehmung führen kann. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass vor allem in der Hörbahn, aber auch im limbischen System Veränderungen auftreten, die mittels funktioneller und struktureller Bildgebungsverfahren zu detektieren sind. Mittels PET konnte gezeigt werden, dass die Tinnituswahrnehmung zu Aktivitätsänderungen im Hippocampus und im Gyrus cinguli führt. Mit Hilfe der VBM wurde im Hippocampus von Tinnituspatienten eine Abnahme

der grauen Substanz gefunden. Ob bei Menschen mit Tinnitus die zentrale Funktion des limbischen Systems, nämlich die Verarbeitung von emotionalen Reizen, verändert ist, wurde bisher nicht untersucht.

#### ***1.4 Aktivierung der Amygdala durch Gesichter mit emotionalem Inhalt***

Im Rahmen des Versuchs soll die Aktivierung des limbischen Systems mit Hilfe visueller Stimuli untersucht werden. Im folgenden Abschnitt wird deshalb zunächst erläutert, wie das limbische System mit visuellen Stimuli aktiviert werden kann. Zudem wird das Netzwerk dargestellt, das an der Gesichtserkennung beteiligt ist.

Eine Aktivierung der Amygdala wird beobachtet, wenn Versuchspersonen Reize mit emotionalem Inhalt verarbeiten. Diese Reize können visueller, olfaktorischer, auditorischer oder auch gustatorischer Natur sein (Zald, 2003). Das Sehen von emotionalen Gesichtsausdrücken führt zu einer Aktivierung des Gyrus fusiformis, des inferioren okzipitalen Kortex und der Amygdala. Diese Aktivierung ist bei ängstlichen Gesichtern stärker ausgeprägt als bei fröhlichen. Wird die Aufmerksamkeit der Probanden von den Gesichtern abgelenkt, nimmt die Aktivierung im Gyrus fusiformis ab, jedoch nicht in der Amygdala (Morris et al., 1996; Vuilleumier & Pourtois, 2007).

Eine Metaanalyse von Fusar-Poli und Kollegen benennt die verschiedenen Bereiche des Gehirns, die bei gesunden Probanden durch das Betrachten von Gesichtsausdrücken mit verschiedenen Emotionen aktiviert werden. Für glückliche Gesichter sind dies der rechte mittlere Gyrus occipitalis, der linke Precuneus, die linke Insel, der linke mediale Gyrus frontalis, das linke Putamen, das linke Cerebellum, der linke mittlere Gyrus temporalis und beidseitig der Gyrus supramarginalis. Wütende Gesichter aktivieren den rechten Gyrus cinguli, den rechten Gyrus parahippocampalis, das linke Cerebellum, den linken Globus pallidus, das rechte Claustrum, den rechten mittleren Gyrus frontalis und

beidseitig den Gyrus frontalis inferior. Das Ansehen ängstlicher Gesichter führt zu einer Aktivierung der linken und rechten Amygdala, des linken und rechten Gyrus fusiformis, des rechten Cerebellums, des linken inferioren Parietallappens, des linken Gyrus frontalis inferioris und des rechten Gyrus frontalis medialis.

Aktivierungen des limbischen Systems werden also vor allem durch negative Emotionen hervorgerufen: Wütende Gesichter aktivieren den Gyrus parahippocampalis, ängstliche Gesichter die Amygdala. Für positive Emotionen bzw. glückliche Gesichter werden keine Aktivierungen des limbischen Systems beschrieben (Fusar-Poli et al., 2009).

An der Gesichtserkennung ist ein Netz von Hirnregionen beteiligt, das in ein Kernnetzwerk und ein erweitertes Netzwerk unterteilt wird. Das Kernnetzwerk besteht aus drei beidseitigen Regionen: den Gyri occipitalis inferioris, den Gyri fusiformis und einer Kortex-Region im Bereich des Sulcus temporalis superior. Der Gyrus fusiformis ist eher an der Bewertung der Identität eines Gesichts beteiligt, der Sulcus temporalis superior an der Bewertung des Gesichtsausdrucks und der Lippenbewegungen. Die Regionen des erweiterten Netzwerks sind an der weiteren Prozessierung beteiligt. Wird die Aufmerksamkeit der Probanden auf den emotionalen Ausdruck der Gesichter gelenkt, sind Aktivierungen in der Amygdala sichtbar (Haxby et al., 2000).



## 2 FRAGESTELLUNG

Nach den pathophysiologischen Modellen von Jastreboff sowie Rauschecker und Kollegen spielt das limbische System sowohl bei der Generierung des chronischen Tinnitus (Jastreboff, 2004) als auch bei dessen bewusster Wahrnehmung (Rauschecker et al., 2010) eine wichtige Rolle. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass ein durch Salicylat induzierter Tinnitus zu plastischen Veränderungen auf neuronaler Ebene in der Amygdala führt (Mahlke, 2004). Außerdem führt die kurzzeitige Inaktivierung von Hippocampus und Amygdala zu einer Veränderung der Tinnituswahrnehmung (De Ridder et al., 2006).

Es ist deshalb davon auszugehen, dass an der Entstehung und Aufrechterhaltung des chronischen Tinnitus Strukturen des limbischen Systems beteiligt sind. In den bisherigen funktionellen Bildgebungsstudien zum Tinnitus wurden teilweise Veränderungen im limbischen System gefunden (Landgrebe et al., 2009; Lockwood et al., 1998; Mühlau et al., 2006; Plewnia et al., 2007). Da das limbische System an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt ist und bei Patienten mit chronischem Tinnitus Veränderungen an diesen Strukturen beobachtet wurden, sollen in dieser Arbeit die folgenden Hypothesen geprüft werden:

1. Die neuronale Aktivierung des limbischen Systems als Reaktion auf emotionale Reize unterscheidet sich bei Patienten mit chronischem Tinnitus und gesunden Probanden.
2. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der individuellen Tinnitus-Belastung und den beobachteten Veränderungen.

## **3 METHODEN**

### ***3.1 Funktionelle MRT***

Zur Untersuchung der Arbeitshypothese wurde die Methode der Magnetresonanztomographie bzw. der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) eingesetzt. Dabei wird die Stoffwechselaktivität indirekt über Unterschiede in der Oxygenierung des Blutes gemessen. Genutzt werden hierfür die unterschiedlichen paramagnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin, gestützt auf die Beobachtung, dass auf eine stärkere neuronale Aktivität eine stärkere Durchblutung folgt, was mit Veränderungen der Oxygenierung einhergeht. Diese Änderungen sind mit der fMRT messbar (Ogawa et al., 1993).

Vorteile der fMRT gegenüber anderen funktionellen bildgebenden Verfahren wie PET sind das Fehlen ionisierender Strahlung und die höhere räumliche Auflösung. Ein Nachteil der fMRT gegenüber der PET ist, dass die Stoffwechselaktivität des Gehirns nur indirekt gemessen wird. Die Magnetenzephalographie (MEG) hat gegenüber der fMRT eine deutlich höhere zeitliche Auflösung, allerdings steht sie aufgrund der hohen Investitions- und Betriebskosten nur in wenigen Zentren zur Verfügung (Goebel & Kriegeskoerte, 2005a; Motthagy & Krause, 2005; Schnitzler & Gross, 2005).

### ***3.2 Stimuli***

Gewählt wurde ein Versuchsparadigma, mit dem eine zuverlässige Aktivierung des limbischen Systems, speziell der Amygdala, möglich ist. Den Probanden wurden Gesichter mit ängstlichem, wütendem, glücklichem und neutralem Ausdruck, sogenannte Ekman-Bilder, präsentiert (Ekman & Friesen, 1976) (siehe Abbildung 2). Eine zuverlässige Aktivierung der Amygdala wurde vor allem mit negativen Emotionen, also wütenden oder ängstlichen Gesichtern erreicht (Costafreda et al., 2007).

Während der fMRT-Messung wurde ein Stimulationsparadigma im Blockdesign verwendet. Als Kontrollbedingung wurden mittels Fourier-Transformation veränderte Gesichter präsentiert. Diese Kontrollabbildungen entsprachen den Gesichtern in Helligkeit und Kontrast, sie zeigten jedoch weder emotionale Ausdrücke noch Gesichtszüge (siehe Abbildung 2). Um die Aufmerksamkeit der Probanden während des Experiments aufrechtzuerhalten, wurde eine „One-back“-Aufgabe gestellt: Die Probanden sollten eine Taste drücken, sobald sie zwei aufeinanderfolgende Bilder als identisch erkannten.

Zur Präsentation der Stimuli und zur Erfassung der Trefferquoten wurde die Software *Presentation* (Neurobehavioral Inc.) genutzt. Die Probanden sahen die Ekman-Bilder über einen Spiegel, auf den die Bilder projiziert wurden. Befestigt wurde der Spiegel an der Kopfspule.



**Abbildung 2:** Verschiedene emotionale Gesichtsausdrücke, die den Probanden im Experiment gezeigt wurden. In der ersten Reihe glückliche Gesichter, in der zweiten neutrale, in der dritten ängstliche und in der vierten wütende Gesichter. In der fünften Reihe die als Kontrollbedingung genutzten Fourier-transformierten Gesichter.

### **3.3 Versuchsablauf**

Das Experiment lief in beiden Untersuchungsgruppen gleich ab: Mit jeder Versuchsperson wurde eine experimentelle Sitzung durchgeführt, die aus sechs Messreihen bestand. Pro Messreihe wurden jeweils zwei Blöcke mit ängstlichen, wütenden, fröhlichen, neutralen und Fourier-transformierten Gesichtern gezeigt. Die Bilder wurden pseudorandomisiert präsentiert. Jedes Bild war für 250 ms zu sehen,

gefolgt von einer Fixationsperiode von 750 ms. Pro Block wurden 20 Bilder gezeigt, gefolgt von einer zehn Sekunden andauernden Fixationsperiode. Jeder Block dauerte somit 30 Sekunden, eine Messreihe fünf Minuten. Jeder Proband durchlief sechs Messreihen. Insgesamt betrug die Dauer einer Sitzung etwa 40 Minuten. Vor Beginn der Messung wurden von den Probanden mehrere Fragebögen ausgefüllt.

### **3.3.1 Beschreibung der erhobenen Fragebögen**

Von allen Probanden wurde das BDI (Beck-Depressions-Inventar) erhoben, bei den Tinnitus-Patienten darüber hinaus das Tinnitus Handicap Inventory (THI) und der Tinnitus Case History Questionnaire (alles in deutscher Übersetzung). Zur Auswertung des BDI wurden Summenwerte gebildet, die zwischen 0 und 63 liegen konnten. Ein Wert unter 11 wird grundsätzlich als unauffällig betrachtet. Werte zwischen 11 und 17 deuten auf eine milde Ausprägung depressiver Symptome hin, Werte von 18 und mehr weisen auf eine klinisch relevante Ausprägung von depressiven Symptomen hin (Kühner et al., 2007). Probanden mit einem BDI-Wert größer 10 wurden von der Studie ausgeschlossen.

Das Tinnitus Handicap Inventory (THI) misst, wie stark ein Patient durch den Tinnitus beeinträchtigt wird. Zur Auswertung wird anhand der Antworten ein Summenwert gebildet, der zwischen 0 und 100 liegen kann. Dabei entsprechen Werte von 0 bis 16 Punkten einer leichten Beeinträchtigung (Grad 1), 18 bis 36 einer milden Beeinträchtigung (Grad 2), 38 bis 56 einer moderaten Beeinträchtigung (Grad 3), 58 bis 76 einer schweren Beeinträchtigung (Grad 4) und 78 bis 100 einer katastrophalen Beeinträchtigung (Grad 5) (Kleinjung et al., 2007). Der Fragebogen „Tinnitus Case History Questionnaire“ erfasst Dauer, Qualität und Lateralisation des Tinnitus (Langguth, et al., 2007a).

### **3.4 fMRT-Parameter**

Die Untersuchung erfolgte am Bezirksklinikum Regensburg. Die Messungen fanden an einem 3-Tesla-MR-System (Siemens Allegra) mit 1-Kanal-Kopfspule statt. Die funktionellen Aufnahmen erfolgten mit einer T2\*-gewichteten Gradienten-EPI-Sequenz (Sequenzparameter EPI-Sequenz: TR = 2500 ms, TE = 30, 34 Schichten, field of view (FoV) = 192 mm, flip-Winkel = 90°, Voxel-Größe = 3\*3\*3 mm, 126 Bilder pro Durchgang).

Zuvor erfolgte für jeden Probanden eine hochauflösende T<sub>1</sub>\*-gewichtete Aufnahme (Sequenzparameter T<sub>1</sub>-Sequenz: TR = 2300 ms, TE = 2,92 ms, 160 Schichten, FoV = 256 mm, flip-Winkel = 9°, Voxel-Größe = 1\*1\*1 mm).

### **3.5 Datenanalyse**

#### **3.5.1 Auswertung der fMRT-Daten**

Für die Vorverarbeitung und zur statistischen Auswertung der fMRT-Daten wurde die in *Matlab* (Mathworks, Sherborn, MA) implementierte Software *Statistical Parametric Mapping* (SPM5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) verwendet.

##### **3.5.1.1 fMRT-Daten-Vorverarbeitung**

Der erste Schritt der Vorverarbeitung bestand aus der Bewegungskorrektur der funktionellen MRT-Bilder. Ziel der Bewegungskorrektur war es, die Zeitreihen der Bilder so anzupassen, dass das Gehirn sich zu jedem Zeitpunkt in der gleichen Position befand. Hierfür wurde ein Referenzbild festgelegt und anschließend wurden alle funktionellen Bilder an dieses Referenzbild angeglichen. Da es drei Raumebenen gibt (x-, y- und z-Ebene), werden die Kopfbewegungen durch drei Verschiebungs- und drei

Rotationsparameter beschrieben. Für Drehung und Verschiebung der Bilder wurde ein iteratives Verfahren verwendet.

Mit der darauf folgenden Koregistrierung wurde die Abbildung der funktionellen Daten auf den hochauflösenden strukturellen Bildern erreicht. Das ermöglichte eine genaue anatomische Zuordnung der aktivierten Areale. Um die individuell unterschiedlichen Gehirne miteinander vergleichen zu können, erfolgte eine stereotaktische Normalisierung. Diese macht es möglich, identische Strukturen in den Gehirnen unterschiedlicher Probanden aufeinander abzubilden. Hierfür wurden die einzelnen Probanden-Serien an das MNI-Standardgehirn ICBM 152 angepasst (Talairach & Tournoux, 1988) und in ein stereotaktisches Koordinatensystem überführt (Wohlschläger, Kellermann & Habel, 2007). Das ICBM-152-Template wurde am Montreal Neurological Institut (MNI) entwickelt und ist im SPM-Softwarepaket enthalten.

Zum Abschluss der Vorverarbeitung wurde eine räumliche Glättung mit einer Gaußschen Glockenfunktion von 8 mm Halbwertsbreite durchgeführt, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern (Goebel & Kriegeskoerte, 2005b).

### ***3.5.1.2 Interferenzstatistische Auswertung der fMRT-Daten***

Die vorverarbeiteten Daten wurden in SPM5 statistisch analysiert. Ziel der Analyse war es, erstens jene Hirnareale zu identifizieren, deren Aktivität sich während der verschiedenen experimentellen Bedingungen von den Kontrollbedingungen unterschied, und zweitens die Areale zu identifizieren, in denen sich die Aktivität zwischen den Untersuchungsgruppen unterschied. Basierend auf dem Allgemeinen Linearen Modell (ALM), fand nach der Vorverarbeitung eine interferenzstatistische Analyse statt. Um zeitliche und räumliche Verschiebungen berücksichtigen zu können, wurde das Boxcar-Modell verwendet.

Auf der ersten Ebene (First-Level-Analyse) wurden die Datensätze individuell ausgewertet, auf der zweiten Ebene (Second-Level-Analyse) wurden Tinnitusgruppe und Kontrollgruppe miteinander verglichen. In der First-Level-Analyse wurden pro Person sechs jeweils 20 Sekunden lange Blöcke definiert. Da jeder Block fünf Bedingungen umfasste (drei affektive Gesichtsausdrücke, einen neutralen Gesichtsausdruck und ein Fourier-transformiertes („scrambled“) Gesicht), wurden jeweils fünf Regressoren definiert und das Modell wurde geschätzt.

Anschließend wurden für jede Versuchsperson vier Kontraste berechnet: affektive Gesichtsausdrücke versus neutrale, neutrale Gesichtsausdrücke versus affektive, affektive Gesichtsausdrücke versus „scrambled“ und „scrambled“ Gesichtsausdrücke versus affektive. Anhand von t-Tests auf der Voxel Ebene ließen sich die Aktivierungsunterschiede zwischen den einzelnen Bedingungen bestimmen.

Für die Gruppenanalyse wurde ein parametrisches Verfahren gewählt: die Random-Effects-Analyse. Zur Identifizierung jener Voxel, die während einer bestimmten Bedingung in einer Gruppe aktiv waren, diente ein Ein-Stichproben-t-Test. Auf Voxel Ebene wurde für den Ein-Stichproben-t-Test ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt, das für multiple Vergleiche mit dem Korrektur-Algorithmus False Discovery Rate (FDR) korrigiert wurde.

Zum Vergleich von Tinnitusgruppe und Kontrollgruppe wurde ein Zwei-Stichproben-t-Test durchgeführt. Für die Gruppenanalyse wurde eine Wahrscheinlichkeitsschwelle von  $p < 0,005$  (unkorrigiert) auf Voxel Ebene und auf Clusterebene von  $p < 0,05$  (korrigiert mittels Bonferroni-Korrektur) festgelegt.

Aktivierte Areale wurden unter Angabe des Brodmann-Areals mit anatomischen Namen bezeichnet. Hierzu wurde die SPM-Erweiterung MSU („MNI Space Utility“) genutzt. Zur Visualisierung der aktivierten Areale wurden die zuvor normalisierten strukturellen Bilder aller Probanden gemittelt.



### **3.5.1.3 „Region of Interest“-Analyse**

Für eine „Region of Interest“ (ROI)-Analyse wurde zusätzlich zu SPM5 die Marsbar-Toolbox eingesetzt (Brett, Anton, Valabregue & Poline, 2002). Die „Regions of Interest“ wurden funktionell und anatomisch definiert. Die funktionelle Definition umfasste jene Voxel, die entweder in der Tinnitusgruppe oder in der Kontrollgruppe im Kontrast affektiver versus neutraler Gesichtsausdrücke beziehungsweise im Kontrast neutraler versus affektiver Gesichtsausdrücke aktiv waren.

Anhand der Voxel, die Aktivitätsunterschiede zeigten, wurden sechs Hirnregionen als strukturelle „Regions of Interest“ definiert. Dies waren jeweils rechter und linker Hippocampus, Gyrus parahippocampalis und Amygdala. Als Werkzeug zur Definition der „Region of Interest“ wurde die *SPM Toolbox WFU Pickatlas* (Wake Forest University School of Medicine) genutzt. Als „baseline“ (Ruhebedingung) für alle ROI-Analysen diente die Aktivierung während der Fixationsperiode.

Der Zusammenhang zwischen der prozentualen Signaländerung („% signal change“) und dem Schweregrad des Tinnitus (THI-Score) wurde mit Hilfe einer Regressionsanalyse beurteilt. Um die Werte „% signal change“ vergleichen zu können, wurde ein Mann-Whitney-U-Test gerechnet ( $p < 0,05$ , FDR korrigiert für multiple Vergleiche). Tinnitus, Schweregrad und Geschlecht waren unabhängige Variablen, die Signaländerung stellte die abhängige Variable dar.

### **3.5.2 Analyse der Verhaltensdaten der Aufmerksamkeitsaufgabe**

Die Trefferquote für die „One-back“-Aufgabe wurde in „% korrekt“ angegeben. Unterschiede zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe in der Trefferquote wurden mit dem Zwei-Stichproben-t-Test für unabhängige Stichproben beurteilt. Es wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Stichprobenbeschreibung

Es wurden nur Versuchspersonen eingeschlossen, die nicht schwerhörig waren (siehe Abbildung 3). Probanden, die an einer psychiatrischen oder neurologischen Erkrankung litten oder einmal an einer solchen Erkrankung gelitten hatten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Zwischen beiden Gruppen bestanden keine demografischen Unterschiede (siehe Tabelle 1). Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt. Die Probanden der Tinnitusgruppe wurden aus der Datenbank der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und der Tinnitusambulanz der Klinik für Psychiatrie am Bezirksklinikum Regensburg rekrutiert, die Probanden der Kontrollgruppe (KG) wurden durch Ansprache und Aushang an der Universität Regensburg rekrutiert.

Alle Versuchspersonen gaben vorab ihr schriftliches Einverständnis, an der Studie teilzunehmen. Den Probanden wurde die Einhaltung der gesetzlichen Datenschutzbestimmungen zugesichert. Die Teilnehmer der KG erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von jeweils 50 Euro. Zudem erhielten alle Versuchsteilnehmer eine Fahrtkostenerstattung von 30 Cent pro Kilometer.

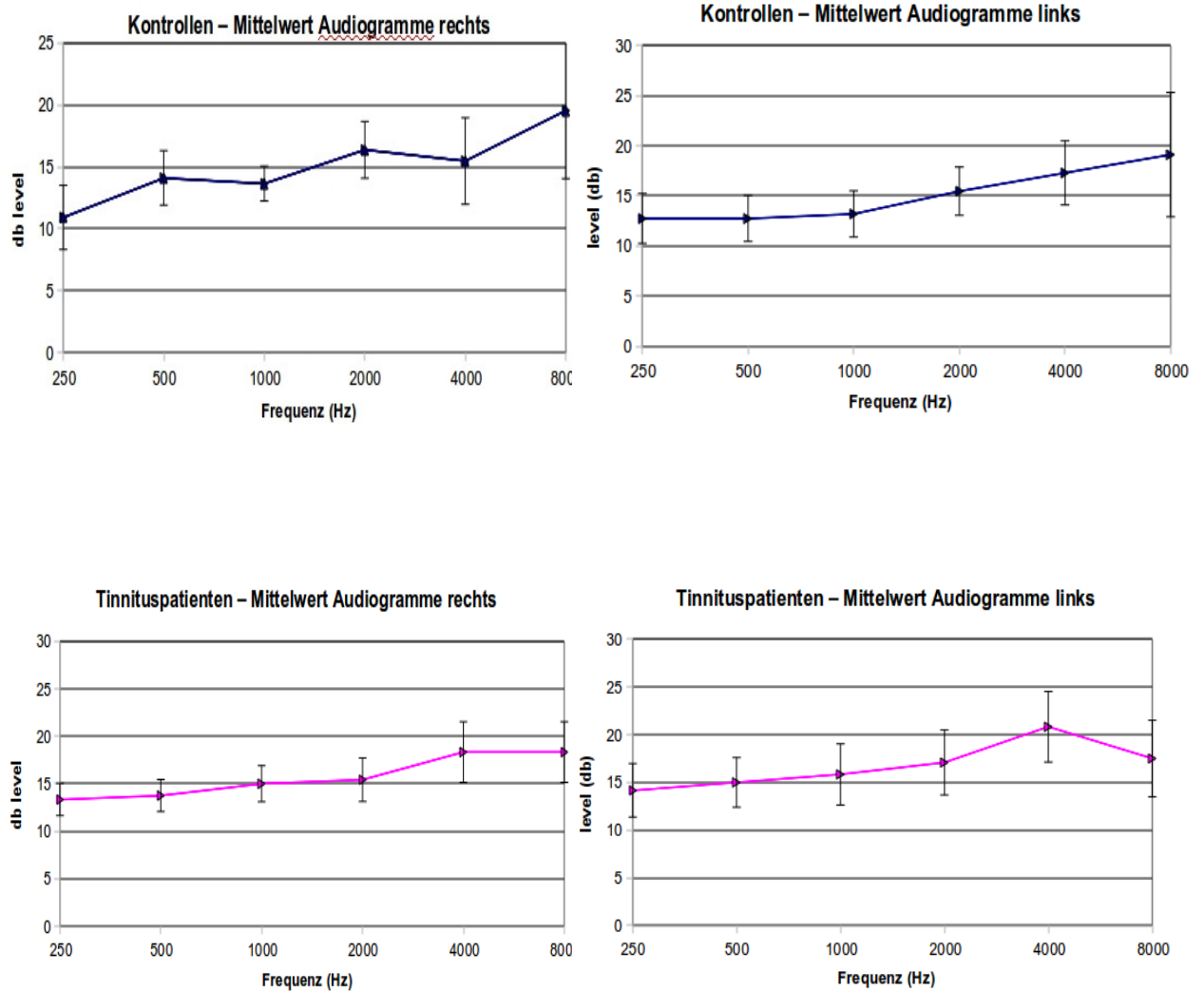
An der Studie nahmen insgesamt 24 Probanden teil. Von diesen litten zwölf unter chronischem Tinnitus. Die anderen zwölf Personen waren gesunde Kontrollprobanden. Die Tinnitusgruppe bestand aus fünf Männern und sieben Frauen, die im Durchschnitt 37,4 Jahre ( $SD = 10,4$  Jahre) alt waren. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 7,9 Jahre ( $SD = 5,7$  Jahre).

Die Ergebnisse der Fragebögen und die demografischen Daten der Versuchspersonen sind in der folgenden Tabelle als Mittelwerte dargestellt, die Standardabweichung ( $SD$ ) ist in Klammern dahinter angegeben (siehe Tabelle 1). Bis auf den Tinnitus lagen bei

den Probanden keine audiologischen Pathologien, insbesondere kein Hörverlust von mehr als 25 dB, vor (siehe Abbildung 3).

**Tabelle 1:** Demografische Merkmale von Tinnitus- und Kontrollgruppe

	<b>Tinnitusgruppe (TG)</b>	<b>Kontrollgruppe (KG)</b>
Alter	37,4 (SD = 10,4)	33,8 (SD = 11,0)
Geschlecht	7 Frauen 5 Männer	5 Frauen 7 Männer
BDI-Summenwert	4,1 (SD = 2,2)	3,6 (SD = 3,0 )
Tinnitus-Schwere – Tinnitus Handicap Inventory Score	24,0 (SD = 12,9)	
Tinnitus-Dauer	7,9 Jahre (SD = 5,7)	
Tinnitus-Qualität	Rauschen : 4 Patienten Ton : 8 Patienten	
Tinnitus-Lateralisation	Beidseits : 9 Probanden Rechts: 1 Proband Zentral: 2 Probanden	



**Abbildung 3:** Mittelwert-Audiogramme von Kontroll- und Versuchsgruppe. Aufgetragen ist die Abweichung in dB von der Normalhörigkeit für jede getestete Frequenz. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung.

## 4.2 Aufmerksamkeitsaufgabe

Die Trefferquote der „One-back“-Aufgabe lag in der Kontrollgruppe bei 0,52, in der Tinnitusgruppe bei 0,55. Ein Vergleich zwischen beiden Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,47$ ). Auch die Reaktionszeiten unterschieden sich nicht signifikant (Tinnitusgruppe 592,41 ms (SD = 33,77); Kontrollgruppe 550,43 ms (SD = 101,5)).

### **4.3 *fMRT*-Daten**

#### **4.3.1 Affektive                      versus                      Fourier-transformierte Gesichtsausdrücke**

Bei der Betrachtung des Kontrasts zwischen affektiven und Fourier-transformierten Gesichtsausdrücken zeigte sich in der Tinnitusgruppe eine Aktivierung in folgenden Bereichen: beidseitig in den Gyri fusiformes, in den mittleren Gyri occipitales, in den inferioren Gyri temporales, im Gyrus cinguli sowie in den Gyri frontales inferiores, medialis und superiores. In der linken Hirnhälfte war die Aktivität in der Insel und im Gyrus frontalis inferior verstärkt, auf der rechten Seite wiesen der Gyrus praecentralis und der mittlere Gyrus frontalis eine verstärkte Aktivierung auf (siehe Tabelle 2).

Für die Kontrollgruppe ergab sich beidseitig eine verstärkte Aktivierung in den folgenden Bereichen: den Gyri fusiformes, den mittleren Gyri occipitales und den inferioren, mittleren und superioren Gyri temporales. In der rechten Hemisphäre konnte eine verstärkte Aktivierung im Gyrus parahippocampalis, im Thalamus, im Gyrus cinguli sowie im superioren und medialen Gyrus frontalis detektiert werden (siehe Tabelle 2). Ein Gruppenvergleich zeigte keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 2:** Gehirnareale, die eine signifikante Aktivierung für den Kontrast affektiver vs. Fourier-transformierter Gesichtsausdrücke für Tinnitusgruppe ( $p < 0,05$  FDR korrigiert,  $T = 3,31$ ) und Kontrollgruppe ( $p < 0,05$  FDR korrigiert,  $T = 3,73$ ) zeigten

Region	Brodmann-Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			Z-Wert (Anzahl der aktivierten Voxel)
			x	y	z	
Kontrast: affektive vs. Fourier-transformierte Gesichtsausdrücke für die TG						
Gyrus fusiformis, Gyrus temporalis inferioris (ITG), Gyrus occipitalis medialis (MOG)	37	L	-42	-50	-22	5.16 (428)
Gyrus cinguli, Gyrus frontalis superior (SFG), Gyrus frontalis medialis (MFG)	6,8,32	L/R	4	16	54	4.64 (220)
Gyrus fusiformis, Gyrus temporalis inferioris (ITG), MOG	29,37	R	36	-46	-24	4.53 (251)
Insel, Gyrus frontalis inferioris (IFG)	45,47	L	-34	32	2	4.48 (175)
Gyrus praecentralis, IFG, MFG	6,9	R	44	4	32	4.45 (225)
Kontrast: affektive vs. Fourier-transformierte Gesichtsausdrücke für die KG						
Gyrus fusiformis, Gyrus, ITG, MOG; Gyrus parahippocampalis, Gyrus temporalis medialis (MTG), Gyrus temporalis superioris (STG)	19,20 22, 37, 39	R	34	-50	-22	5.51 (1164)
Thalamus	N.A.	R	8	-24	-8	4.60 (477)
Gyrus fusiformis, ITG, MOG, MTG, STG	19,20 22, 37, 39	L	-38	-66	0	4.56 (1131)
Gyrus cinguli, SFG, MFG	6,8,24,3 2	R	8	10	54	4.26 (374)

### 4.3.2 Fourier-transformierte versus affektive Gesichter

Die Tinnitusgruppe zeigte eine beidseitige Aktivierung in den folgenden Bereichen: dem posterioren Gyrus cinguli, dem Gyrus parahippocampalis, dem Cuneus, dem Precuneus, den mittleren, medialen und superioren Gyri frontales, dem Cerebellum, den inferioren, mittleren und superioren Gyri temporales, der Insel, dem inferioren Parietallappen sowie den Gyri post- und praecentrales.

In der Kontrollgruppe war eine Aktivierung in den Gyri temporales superior und den Gyri prae- und postcentrales beiderseits sichtbar. In der rechten Hemisphäre ließ sich

eine Aktivierung im Gyrus cinguli, im Cuneus, im Precuneus und den medialen, mittleren und superioren Gyri frontales erkennen (siehe Tabelle 3). Ein Gruppenvergleich zeigte keine signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 3:** Gehirnareale, die eine signifikante Aktivierung zeigten für den Kontrast Fourier-transformierter vs. affektiver Gesichtsausdrücke für Tinnitusgruppe ( $p < 0,05$  FDR korrigiert,  $T = 2,41$ ) und Kontrollgruppe ( $p < 0,05$  FDR korrigiert,  $T = 3,28$ )

Region	Brodmann-Areal	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			Z-Wert (Anzahl der aktivierten Voxel)
			x	y	z	
Kontrast: Fourier-transformierte vs. affektive Gesichtsausdrücke für die TG						
Gyrus cinguli posterior, Gyrus parahippocampalis, Cuneus, Precuneus, MFG, SFG, Cerebellum	6,8,9,10,11,23, 31, 36,46	L/R	-10	-62	22	5.97 (20998)
ITG, MTG; STG Insula, IPL, Gyrus prae- und postcentralis	2,3,4,5,6, 13,20,21, 22,38, 41,42	R	64	-8	6	5.63 (4761)
ITG, MTG; STG Insel, Lobus parietalis inferioris (IPL), Gyrus prae- und postcentralis	2,3,4,5,6, 13,20,21, 22,38, 41,42	L	-42	-26	44	4,66 (4142)
Kontrast: Fourier-transformierte vs. affektive Gesichtsausdrücke für die KG						
Gyrus cinguli posterior, Precuneus, Cuneus	23,	R	4	-42	40	5.02 (2593)
Gyrus cinguli anterior, MFG, SFG	10,11,24, 32	R	4	46	-2	4.58 (763)
STG, Gyrus prae- und postcentralis	4,6,22	R/L	54	-8	12	4.56 (395)

### 4.3.3 Affektive versus neutrale Gesichtsausdrücke

Für den Kontrast zwischen affektiven und neutralen Gesichtsausdrücken zeigte sich in der Tinnitusgruppe eine beidseitige Aktivierung im Cerebellum, den Gyri fusiformes, den Gyri praecentrales sowie den inferioren und den medialen Gyri frontales. Die linke Hemisphäre wies eine Aktivierung im mittleren Gyrus occipitalis und in den inferioren und mittleren Gyri temporales auf (siehe Tabelle 4).

Aktiviert waren in der Kontrollgruppe beidseitig die Gyri fusiformes, die Gyri parahippocampales, die inferioren, mittleren und superioren Gyri temporales, die mittleren Gyri occipitales, die Amygdala, die Insel, die Basalganglien, die inferioren, medialen, mittleren und superioren Gyri frontales, die Gyri praecentrales, die inferioren Parietallappen sowie der Precuneus. Ausschließlich in der rechten Hemisphäre aktiviert war der Gyrus cinguli (siehe Tabelle 4).

Im Gruppenvergleich wies die Kontrollgruppe im Gegensatz zur Tinnitusgruppe eine Aktivierung in einem Cluster auf, das Amygdala, Hippocampus und Gyrus parahippocampalis umfasste (siehe Tabelle 4).



**Tabelle 4:** Gehirnareale, die eine signifikante Aktivierung zeigten für den Kontrast affektiver vs. neutraler Gesichtsausdrücke für Tinnitusgruppe ( $p < 0,05$  FDR korrigiert,  $T = 3,75$ ) und Kontrollgruppe ( $p < 0,05$  FDR korrigiert,  $T = 2,96$ ) und für denselben Kontrast im Gruppenvergleich ( $p < 0,005$  unkorrigiert,  $T = 2,85$ )

Region	Brod- mann- Areal	Hemi- sphäre	MNI-Koordinaten			Z-Wert (Anzahl der aktivierten Voxel)
			x	y	z	
Kontrast: affektive vs. neutrale Gesichtsausdrücke für die TG						
Gyrus fusiformis, Gyrus occipitalis inferioris (IOG), ITG, MOG, MTG, Cerebellum	37	L	-38	-52	-22	5.35 (367)
Gyrus praecentralis, IFG, MFG	6,9	L	-44	2	38	4.82 (181)
SFG, MFG	6,8,32	R/L	4	18	54	4.31 (187)
Gyrus praecentralis, IFG, MFG	6,9	R	50	10	30	4.31 (209)
Gyrus fusiformis, Cerebellum	20,37	R	36	-40	24	4.10 (134)
Kontrast: affektive vs. neutrale Gesichtsausdrücke für die KG						
Gyrus fusiformis, ITG, ITG, MOG; MTG, STG	19, 20, 22, 36, 37, 39	R	38	-52	-20	5.39 (1313)
Gyrus fusiformis, ITG, MOG; MTG, STG, IPL, Precuneus	2, 7, 19, 20 22, 31, 36, 37, 39, 40	L	-44	-56	-16	5.35 (2552)
SFG, MFG	6,8,24,32	R/L	-10	10	54	4.98 (506)
Insel, IFG, Basalganglien	13,45,47	R	34	26	2	4.89 (578)
Insel, IFG, Basalganglien	13,45,47	L	-30	26	4	4.82 (536)
Gyrus parahippocampalis, Basalganglien, Amygdala	34,37	R/L	6	-28	-6	4.39 (791)
IPL, Precuneus	7,40	R	30	-55	40	4.18 (265)
Gyrus praecentralis, IFG, MFG	6,9,46	L	-46	2	40	4.09 (879)
Gyrus praecentralis, IFG, Gyrus cinguli, MFG	6,8,9,44,45, 46	R	48	8	26	4.06 (1471)
Kontrast: affektive vs. neutrale Gesichtsausdrücke im Vergleich von KG mit TG						
Gyrus parahippocampalis, Amygdala, Hippocampus	27,28,35,3 6	R/L	-18	-16	-14	3.22 (670)

### 4.3.4 Neutrale versus affektive Gesichtsausdrücke

In der Gruppe der Tinnituspatienten zeigte sich eine beidseitige Aktivierung in den Gyri cinguli posteriores, der Insel, den Gyri parahippocampales, den mittleren Gyri temporales, dem Cuneus, dem Precuneus und den mittleren, medialen und superioren Gyri temporales. Die Kontrollprobanden zeigten in beiden Hemisphären eine Aktivierung der Gyri cinguli anteriores und posteriores, des Precuneus, des Cuneus, des Cerebellums und der superioren und medialen Gyri frontales (siehe Tabelle 5). Ein Gruppenvergleich zeigte keine signifikanten Unterschiede.

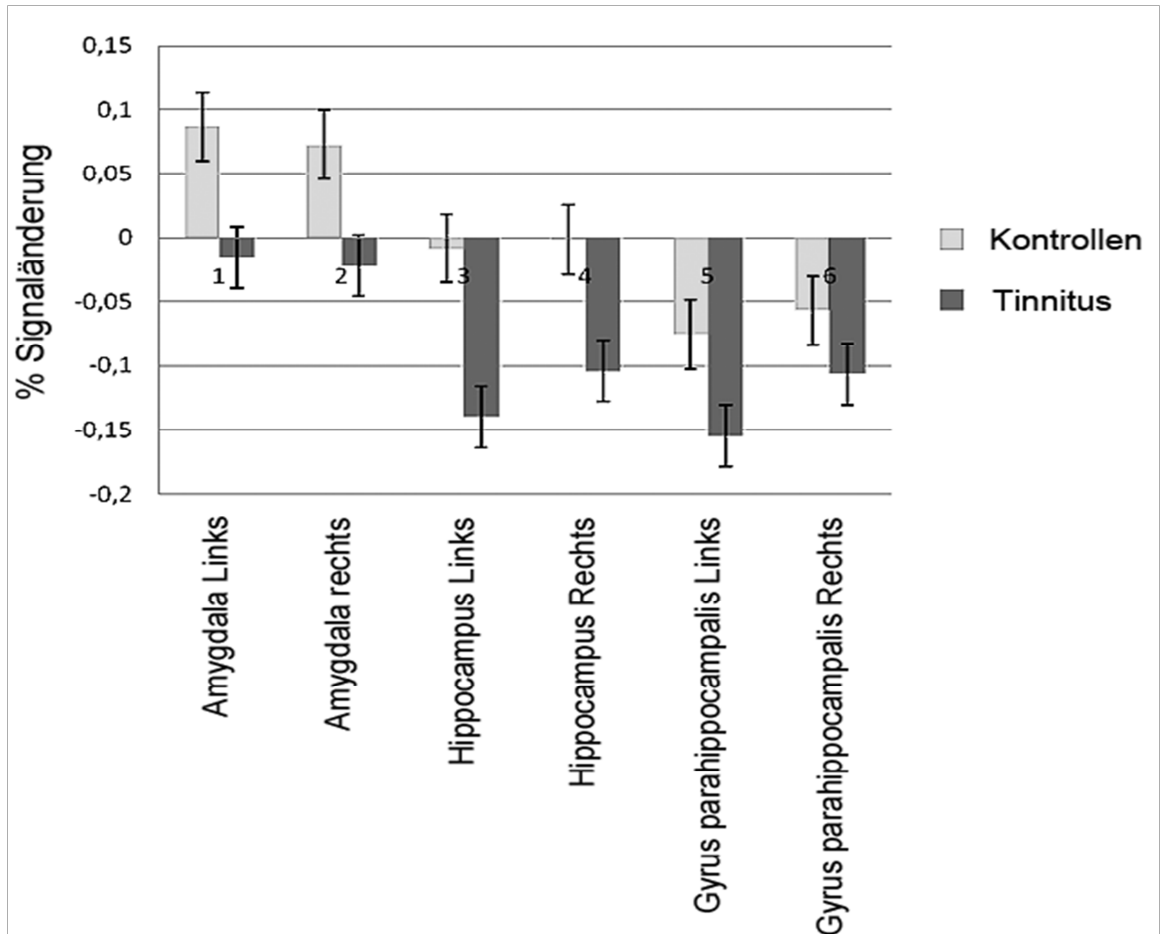
**Tabelle 5:** Gehirnareale, die eine signifikante Aktivierung zeigten für den Kontrast neutraler vs. affektiver Gesichtsausdrücke für Tinnitusgruppe ( $p < 0,05$  FDR korrigiert,  $T = 2,31$ ) und Kontrollgruppe ( $p < 0,05$  FDR korrigiert,  $T = 2,97$ )

Region		Brod- mann- Areal	Hemi- sphäre	MNI-Koordinaten			Z-Wert (Anzahl der aktivierten Voxel)
				x	y	z	
Kontrast: neutrale vs. affektive Gesichtsausdrücke für die TG							
Gyrus cinguli posterior, Insel, Gyrus parahippocampalis, MTG, STG; Cuneus, Precuneus, SFG, MFG		7,9,10, 19, 23, 36, 21,22,38, 42,42,4	L/R	-8	-62	18	5,7 (37815)
Kontrast: neutrale vs. affektive Gesichtsausdrücke für die KG							
Gyrus cinguli posterior, Cuneus, Precuneus		19, 20, 22, 36, 37, 39	R/L	0	-42	44	4.73 (5098)
Gyrus cinguli posterior, Precuneus, MFG, Cerebellum		7, 23, 31	R/L	54	-10	10	4.49 (982)
Gyrus cinguli anterior, SFG, MFG		10,11, 24, 32	R/L	-10	66	14	3,87 (1496)

### 4.3.5 Analyse der strukturell definierten „Regions of Interest“

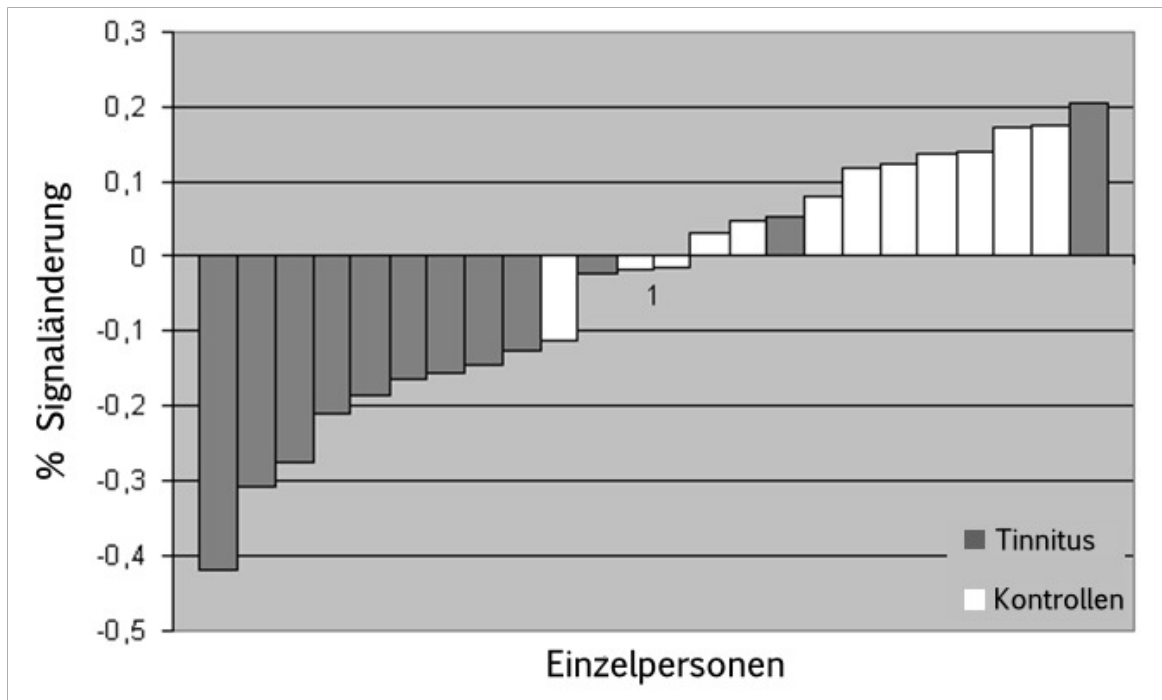
Bei der Untersuchung der sechs strukturell definierten ROI zeigte sich in der Kontrollgruppe eine Aktivierung der rechten und linken Amygdala, jedoch führte das Ansehen affektiver Gesichtsausdrücke bei den Tinnituspatienten zu einer Deaktivierung

sowohl im Bereich des rechten und des linken Hippocampus als auch im rechten und im linken Gyrus parahippocampalis (siehe Abbildung 4).



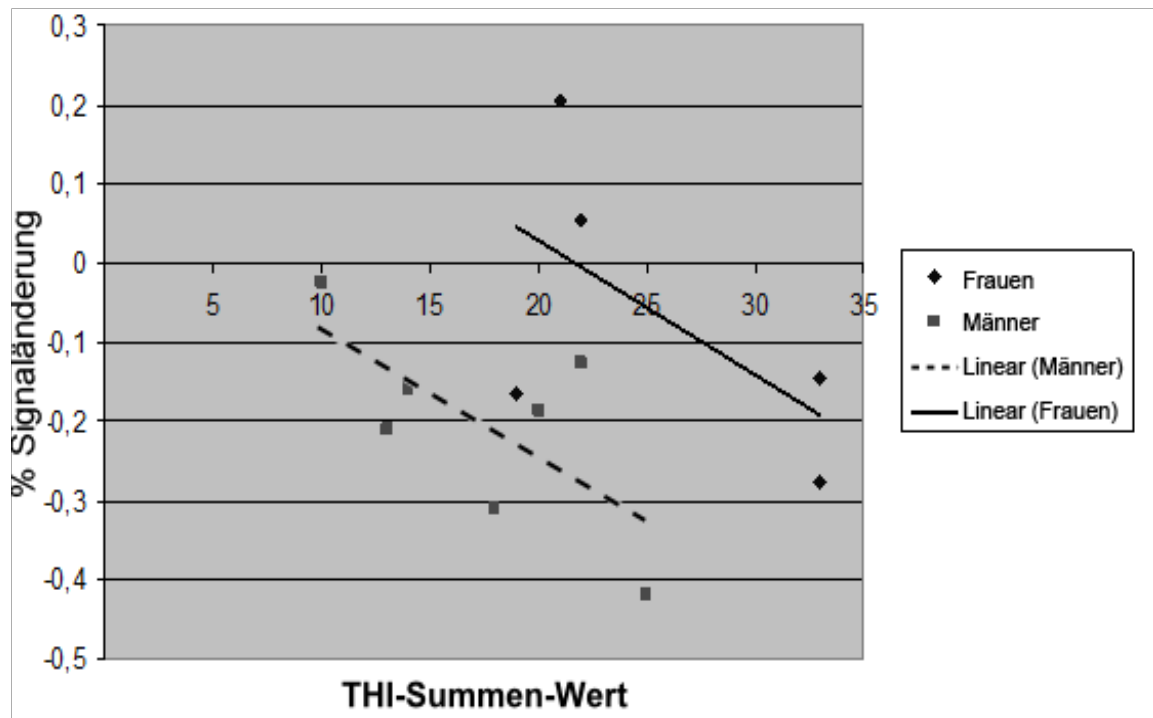
**Abbildung 4:** ROI-Analyse von rechter und linker Amygdala, Gyrus parahippocampalis und Hippocampus während der Präsentation affektiver Gesichtsausdrücke, für alle Tinnituspatienten (dunkelgrau) und Kontrollprobanden (hellgrau)

Die Analyse der Ergebnisse der einzelnen Probanden zeigte, dass neun von zwölf Tinnituspatienten während der Präsentation der affektiven Gesichtsausdrücke eine Deaktivierung im Hippocampus oder im Gyrus parahippocampalis entwickelten. Bei den gesunden Probanden zeigten hingegen zehn von zwölf ein erhöhtes BOLD-Signal in der Amygdala, während ihnen affektive Gesichtsausdrücke präsentiert wurden (siehe Abbildung 5).



**Abbildung 5:** ROI-Analyse der Aktivierungsänderungen während der Präsentation affektiver Gesichtsausdrücke für alle Probanden (Tinnitusgruppe grau, Kontrollgruppe weiß); als ROI wurden Hippocampus, Gyrus parahippocampalis und Amygdala beidseitig definiert

Bei Betrachtung des THI-Summenwerts und des Grades der Deaktivierung (gemessen in % der Signaländerung) wird deutlich, dass Patienten mit stärker ausgeprägter Deaktivierung auch höhere THI-Summenwerte erreichten. Dieser Zusammenhang war signifikant ( $p = 0,038$ ), wenn das Geschlecht als Kovariable in die Analyse eingeschlossen wurde ( $p = 0,017$ ) (siehe Abbildung 6).



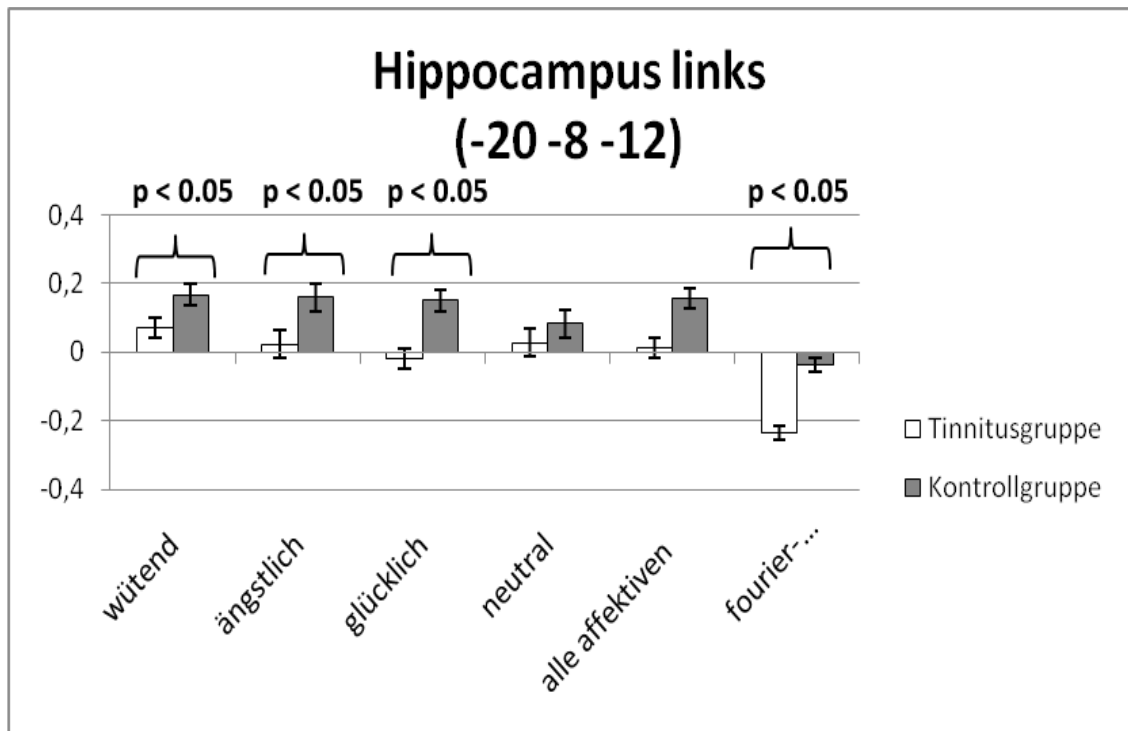
**Abbildung 6:** Korrelation zwischen der Signaländerung in % und der Tinnitus-Belastung (gemessen mittels THI) während der Präsentation affektiver Gesichtsausdrücke

#### 4.3.6 Analyse der funktionell definierten „Regions of Interest“

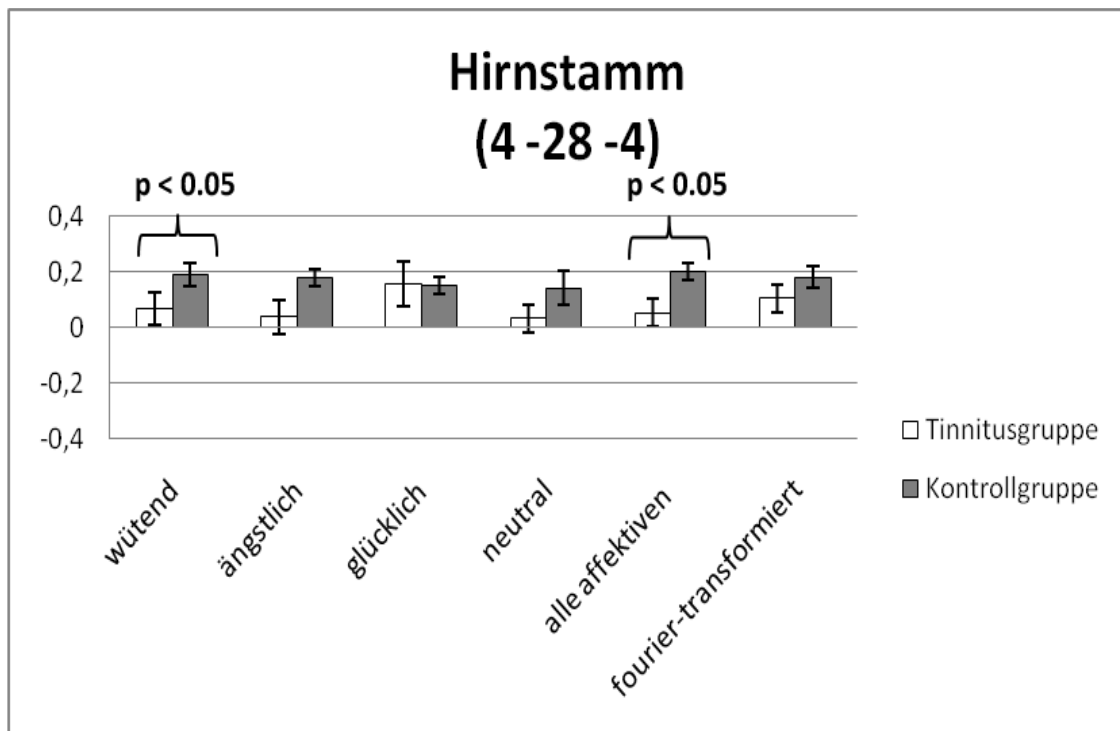
Bei der Untersuchung der funktionell definierten Cluster waren die einzelnen „Regions of Interest“ der Hippocampus links, der Hirnstamm, der supplementäre Motorkortex, die Gyri fusiformes beidseitig, die inferioren Parietallappen beidseitig, der mittlere Gyrus frontalis links, der anteriore Gyrus cinguli, der Cuneus beidseitig, der Gyrus praecentralis rechts, der Gyrus parahippocampalis rechts, die Gyri frontales superiores beidseitig und das Rolandische Operculum beidseitig.

Um die Werte „% Signaländerung“ zu vergleichen, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt ( $p < 0,05$ , FDR korrigiert für multiple Vergleiche). Signifikant waren die Unterschiede in den Aktivierungen beim Kontrast affektiver und neutraler Gesichtsausdrücke im Bereich des Hippocampus links (siehe Abbildung 7), im Hirnstamm (siehe Abbildung 8) und im Gyrus fusiformis rechts (siehe Abbildung 9). Im Kontrast zwischen neutralen und affektiven Gesichtsausdrücken unterschieden sich die

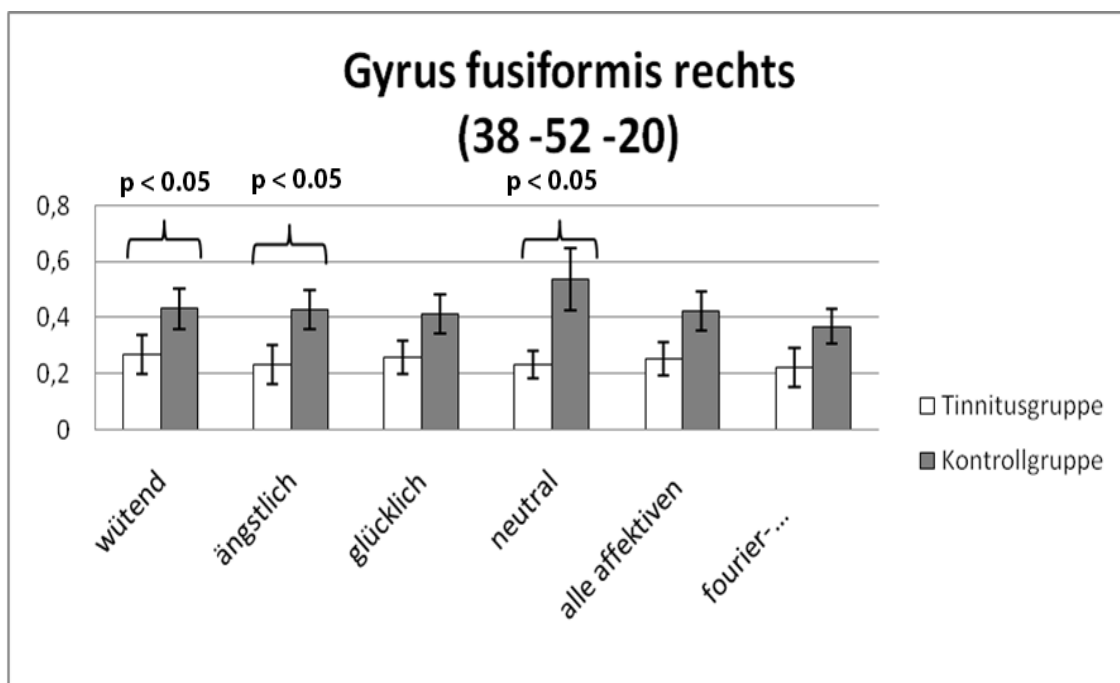
Deaktivierungen signifikant im superioren Gyrus frontalis rechts (siehe Abbildung 10) und im rechten Gyrus parahippocampalis (siehe Abbildung 11).



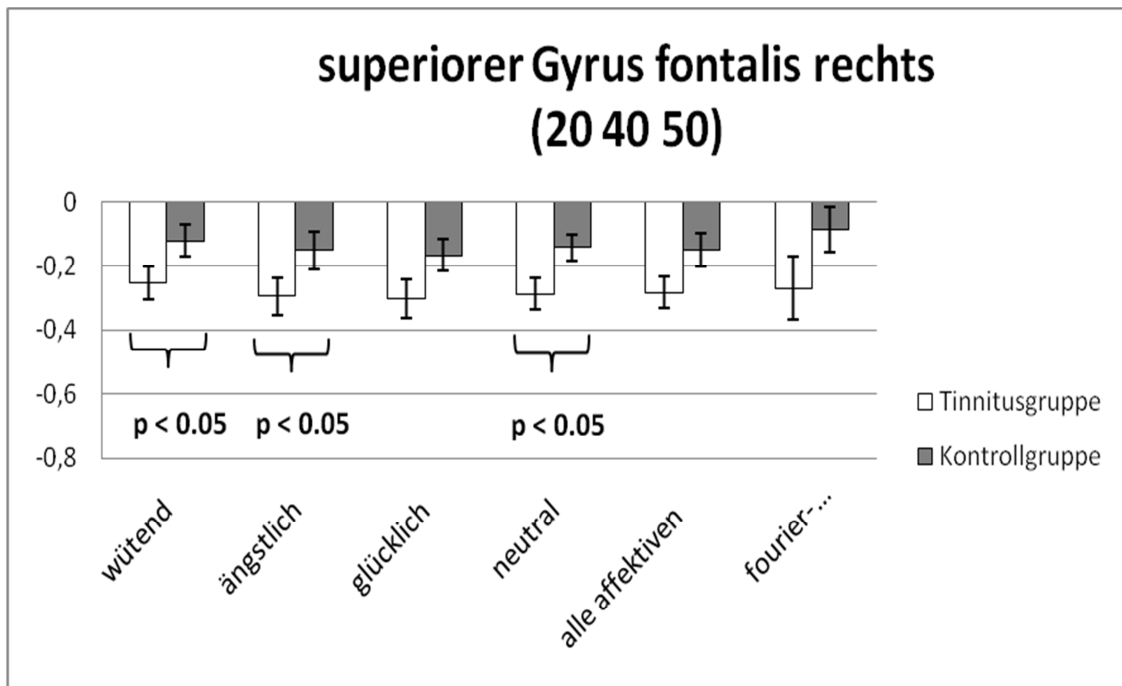
**Abbildung 7:** ROI-Analyse des linken Hippocampus für den Kontrast emotionaler vs. neutraler Gesichtsausdrücke. Zu sehen sind die Aktivierungsunterschiede in % Signaländerung während der verschiedenen experimentellen Bedingungen (jeweils sichtbare affektive Gesichtsausdrücke) für Tinnituspatienten (weiß) und Kontrollprobanden (grau). Dargestellt sind Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung. Signifikante Unterschiede sind mit dem dazugehörigen p-Wert dargestellt.



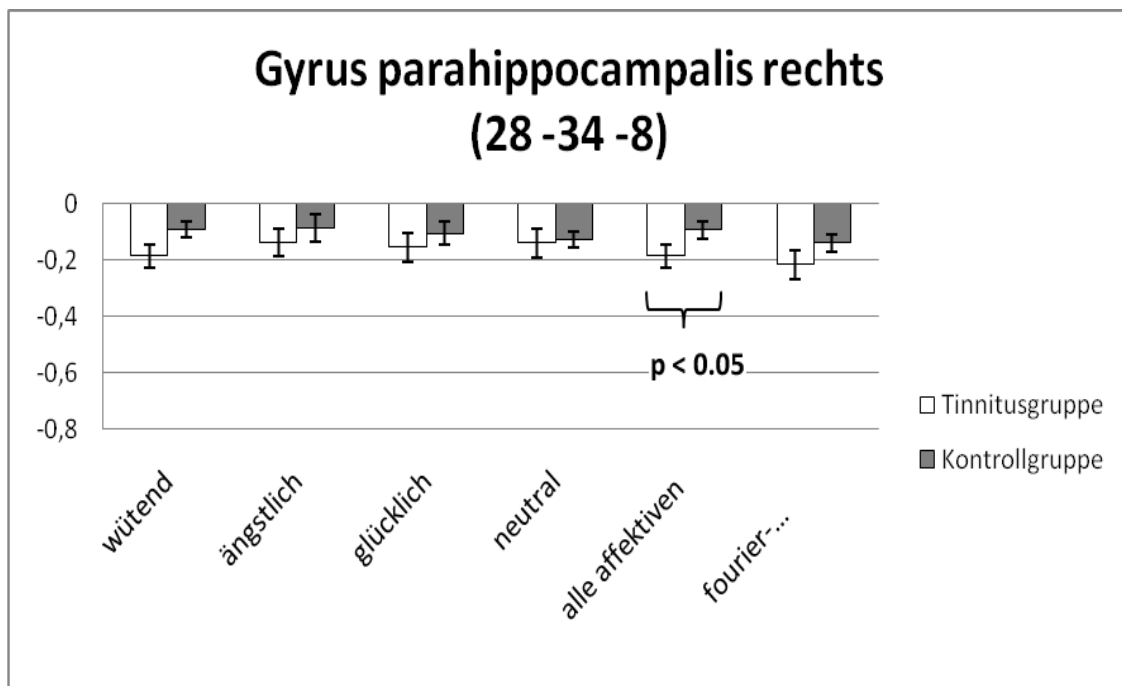
**Abbildung 8:** ROI-Analyse des Hirnstamms für den Kontrast emotionaler vs. neutraler Gesichtsausdrücke. Zu sehen sind die Aktivierungsunterschiede in % Signaländerung während der verschiedenen experimentellen Bedingungen für Tinnituspatienten (weiß) und Kontrollprobanden (grau). Dargestellt sind Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung. Signifikante Unterschiede sind mit dem dazugehörigen p-Wert dargestellt.



**Abbildung 9:** ROI-Analyse des Gyrus fusiformis rechts für den Kontrast emotionaler vs. neutraler Gesichtsausdrücke. Zu sehen sind die Aktivierungsunterschiede in % Signaländerung während der verschiedenen experimentellen Bedingungen für Tinnituspatienten (weiß) und Kontrollprobanden (grau). Dargestellt sind Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung. Signifikante Unterschiede sind mit dem dazugehörigen p-Wert dargestellt.



**Abbildung 10:** ROI-Analyse des superioren Gyrus frontalis rechts für den Kontrast neutraler vs. emotionaler Gesichtsausdrücke. Zu sehen sind die Aktivierungsunterschiede in % Signaländerung während der verschiedenen experimentellen Bedingungen für Tinnituspatienten (weiß) und Kontrollprobanden (grau). Dargestellt sind Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung. Signifikante Unterschiede sind mit dem dazugehörigen p-Wert dargestellt.



**Abbildung 11:** ROI-Analyse des Gyrus parahippocampalis rechts für den Kontrast neutraler vs. emotionaler Gesichtsausdrücke. Zu sehen sind die Aktivierungsunterschiede in % Signaländerung während der verschiedenen experimentellen Bedingungen für Tinnituspatienten (weiß) und Kontrollprobanden (grau). Dargestellt sind Mittelwerte mit der jeweiligen Standardabweichung. Signifikante Unterschiede sind mit dem dazugehörigen p-Wert dargestellt.



## 5 DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Studie war es herauszufinden, ob sich die Verarbeitung emotionaler Stimuli bei Tinnituspatienten von der Verarbeitung bei gesunden Kontrollpersonen unterscheidet und, wenn Unterschiede auftraten, herauszufinden, ob diese im limbischen System liegen.

Wir konnten Hinweise finden, dass es Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen gibt. Diese Unterschiede wurden in einem Areal beobachtet, in dem die Amygdala, der Hippocampus und der Gyrus parahippocampalis liegen. Eine „Region of Interest“-Analyse für dieses Areal ergab, dass gesunde Probanden beim Betrachten emotionaler Gesichtsausdrücke vermehrte Aktivierungen zeigten, während bei Tinnituspatienten eine verminderte Aktivierung zu beobachten war. Im folgenden Abschnitt werden diese Ergebnisse diskutiert.

### 5.1 Verhaltensdaten

Die niedrige Performance (richtig erkannte Wiederholungen) im „One-back“-Test von 52 % (Kontrollgruppe) bzw. 55 % (Tinnitusgruppe) ist möglicherweise der langen Versuchsdauer zuzuschreiben. Eine zweite denkbare Erklärung ist eine zu kurze Stimuluszeit von 250 ms, die nicht ausreichte, die Aufgabe zu lösen. Auch wenn die Stimuluszeit nicht für eine bewusste Wahrnehmung der emotionalen Gesichtsausdrücke ausreichte, ist trotzdem von einer zuverlässigen Verarbeitung im limbischen System auszugehen, denn dieses ist unabhängig von bewusster Wahrnehmung (Vuilleumier & Pourtois, 2007).

Dass die Stimuluszeit zu kurz für eine Aktivierung der Amygdala war, ist unwahrscheinlich, da eine Antwort in der Amygdala etwa nach 200 ms zu erwarten ist (Krolak-Salmon et al., 2004). Es ist also davon auszugehen, dass trotz der niedrigen

Performance im „One-back“-Test eine zuverlässige Prozessierung der Stimuli im limbischen System erreicht wurde.

## **5.2 fMRT-Daten**

Wir konnten zeigen, dass sich die Aktivierungen zwischen beiden Untersuchungsgruppen signifikant unterschieden. Das Cluster, das in der Kontrollgruppe stärker aktiviert wurde, umfasste Amygdala, Hippocampus und Gyrus parahippocampalis. In der „Region of Interest“-Analyse zeigte sich für die strukturell definierten ROI, dass die Kontrollprobanden auf das Sehen von affektiven Gesichtsausdrücken mit einer beidseitigen Aktivierung der Amygdala reagierten. Außerdem reagierten die Probanden der Tinnitusgruppe mit einer Deaktivierung im Hippocampus und in den Gyri parahippocampalis. Für die funktionell definierten ROI zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen im Hirnstamm, im linken Hippocampus, dem rechten Gyrus fusiformis, dem rechten Gyrus frontalis und dem rechten Gyrus parahippocampalis.

Das Ergebnis dieser Studie, dass Unterschiede in der Verarbeitung emotionaler Stimuli im Gehirn von Tinnituspatienten im Vergleich zu Gesunden bestehen, bestätigt die postulierte Beteiligung des limbischen Systems an den pathophysiologischen Veränderungen bei Tinnituspatienten (De Ridder et al., 2011; Jastreboff, 2004; Møller, 2003; Rauschecker et al., 2010). Diese Modelle besagen, dass Veränderungen bei Tinnituspatienten im limbischen System auftreten und dass die Reizverarbeitung im Gehirn von Tinnituspatienten und Gesunden unterschiedlich ist.

Wir konnten zeigen, dass die Verarbeitung von emotionalen visuellen Reizen bei Tinnituspatienten mit einer geringeren Aktivierung im limbischen System einhergeht, als dies bei gesunden Probanden der Fall ist. Unsere Befunde sind mit dem Modell von Rauschecker und Kollegen vereinbar, bei dem Tinnitus nur dann bewusst

wahrgenommen wird, wenn das Geräusch nicht im Thalamus gefiltert wird. Die Filterung wird in diesem Modell durch die Amygdala vermittelt. Fehlt deren Aktivität, wird der Tinnitus bewusst wahrgenommen (Rauschecker et al., 2010). In der vorliegenden Studie wurden die Veränderungen in einem Cluster beobachtet, das Amygdala, Gyrus parahippocampalis und Hippocampus umfasst. Eine genauere Differenzierung, ob diese Veränderung nun in Amygdala, Hippocampus oder Gyrus parahippocampalis liegen, war aufgrund der zu geringen örtlichen Auflösung methodenbedingt nicht möglich.

Landgrebe und Kollegen fanden eine verminderte graue Substanz im Bereich des Hippocampus (Landgrebe et al., 2009). Lockwood und Kollegen nutzen PET, um Tinnituspatienten zu untersuchen, welche die empfundene Lautheit des Tinnitus mit Unterkieferbewegungen modulieren konnten (Lockwood et al., 1998). Bei zwei von vier untersuchten Patienten fanden Lockwood und Kollegen eine verstärkte Hippocampusaktivierung.

Bisher konnte mittels funktioneller Bildgebungsverfahren und in Tierversuchen an Mongolischen Wüstenrennmäusen gezeigt werden, dass ein Tinnitus zu messbaren Veränderungen im limbischen System führt (Mahlke, 2004). Dass diese Veränderungen auch zu messbaren Unterschieden in der Reizverarbeitung führen können, wurde nun erstmals gezeigt.

In der vorliegenden Studie konnten erstmals Deaktivierungen bei Tinnituspatienten beobachtet werden. Eine „Region of Interest“-Analyse für das Cluster, das Amygdala, Hippocampus und Gyrus parahippocampalis umfasste, ergab, dass die Probanden der Kontrollgruppe auf den emotionalen Reiz mit einer Aktivierung in der Amygdala reagierten. Die Tinnituspatienten reagierten mit einer Deaktivierung im Hippocampus und in den Gyri parahippocampales, eine Aktivierung in der Amygdala war nicht sichtbar (siehe Abbildung 4).

Die Aktivierung in der Amygdala bei gesunden Probanden entspricht der bekannten Reaktion von Probanden auf emotionale Gesichtsausdrücke (Fusar-Poli et al., 2009), eine verminderte Aktivierung im Vergleich zur Ruhebedingung, wie in der Tinnitusgruppe beobachtet, wurde bisher nicht beschrieben. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die erhöhte Grundaktivität im limbischen System bei Tinnitus-Patienten, weshalb sie auf die Präsentation eines emotionalen Reizes nicht mit einer weiteren Aktivitätsänderung reagieren.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe, bei der in neun von zwölf Fällen Aktivierungen sichtbar waren, zeigten die Probanden der Tinnitusgruppe in zehn von zwölf Fällen Deaktivierungen in dem untersuchten Areal (Amygdala, Hippocampus und Gyrus parahippocampalis) (siehe Abbildung 5). Ein so deutlicher Unterschied zwischen Tinnituspatienten und Kontrollprobanden war nicht erwartet worden und wurde bisher auch nicht in anderen Studien beschrieben.

Ähnlich verhält es sich mit der Zunahme der Deaktivierungen bei Tinnituspatienten: Bei Patienten mit erhöhten THI-Summenwerten wurden auch stärkere Deaktivierungen beobachtet (siehe Abbildung 6).

Die Ursache der beobachteten Veränderungen bleibt ungeklärt, eine hypothetische Erklärung kann auch hier die erhöhte Grundaktivität im limbischen System der Tinnituspatienten sein. Wenn Tinnituspatienten nämlich vor der Stimulation mit affektiven Gesichtsausdrücken eine erhöhte neuronale Aktivität im Bereich von Amygdala, Gyrus parahippocampalis und Hippocampus zeigen und die beobachtete Aktivierung während der Stimulation geringer ist als zuvor, entsteht methodenbedingt eine Deaktivierung. Folglich können die beobachteten Veränderungen ein Hinweis auf eine erhöhte Grundaktivität in den genannten Bereichen bei Tinnituspatienten sein.

Diese Interpretation unserer Ergebnisse wird unterstützt durch vorangegangene Bildgebungsstudien, in denen sich eine erhöhte Aktivität in Hippocampus, Gyrus

parahippocampalis und Amygdala bei Tinnituspatienten zeigte (Lockwood et al., 1998; Mirz et al., 1999; Shulman, 1995). Bei dieser Interpretation muss aber beachtet werden, dass die Grundaktivität im limbischen System nicht das Ziel unserer Untersuchung war. Die stärkere Aktivierung im Gyrus fusiformis rechts (Abbildung 9) bei den gesunden Kontrollprobanden ist vereinbar mit dem Modell, dass die Amygdala die Reaktion des Gyrus fusiformis bei der Gesichtserkennung verstärkt (Vuilleumier & Pourtois, 2007), da eine verminderte Reaktion der Amygdala bei den Tinnituspatienten beobachtet wurde.

Möglich ist auch, dass der Hippocampus und der Gyrus parahippocampalis direkt an Entstehung und Aufrechterhaltung des chronischen Tinnitus beteiligt sind. Ein Modell, bei dem verschiedene Netzwerke des Gehirns an der Entstehung von Phantomwahrnehmungen wie Phantomschmerzen und Tinnitus beteiligt sind, wurde vor Kurzem vorgestellt. Es geht davon aus, dass eine Aktivierung im primären somatosensorischen (bei Phantomschmerzen) oder auditorischen (bei Tinnitus) Kortex als Kompensation des fehlenden sensorischen Inputs nach einer Amputation oder einem Lärmtrauma erzeugt wird. Diese Reizung wird aber nur dann bewusst und als störend wahrgenommen, wenn eine funktionelle Verbindung zu frontalen oder parietalen Kortexarealen besteht. Diese Verbindung kann durch Veränderungen in der Amygdala, im Hippocampus, den Gyri parahippocampales, dem Gyrus cinguli, dem präfrontalen Kortex, dem parietalen Kortex und dem anterioren Kortex der Insel vermittelt werden (De Ridder et al., 2011). Die von uns festgestellten verminderten Aktivierungen während der Verarbeitung emotionaler Stimuli in Amygdala, Hippocampus und Gyrus parahippocampalis sind ein Hinweis, dass bei Tinnituspatienten solche veränderten funktionellen Verbindungen bestehen können.

Liberzon und Kollegen beschrieben eine abnormale Amygdala- und Hippocampusfunktion im Zusammenhang mit posttraumatischen Belastungsstörungen

(PTSD) (Liberzon & Sripada, 2007). Allerdings wurde bei PTSD-Patienten eine verstärkte Aktivierung der Amygdala gefunden; dies war auch der Fall, wenn PTSD-Patienten emotionale Gesichtsausdrücke anschauten (Brunetti et al., 2010). Geuze und Kollegen fanden bei PTSD-Patienten eine verstärkte Aktivierung im Gyrus parahippocampalis, wenn diese zuvor Gelerntes abrufen wollten (Geuze et al., 2008). Diese Ergebnisse können ein Hinweis auf ähnliche Pathomechanismen sein, allerdings ist auch diese Interpretation nur eine Spekulation, da das Gedächtnis in unserem Versuch nicht untersucht wurde.

Über eine verminderte neuronale Antwort der Amygdala auf traurige Gesichtsausdrücke wurde im Zusammenhang mit Alexithymie berichtet (Kugel et al., 2008). De Gelder und Kollegen fanden eine verminderte Aktivierung der Amygdala durch ängstliche Gesichtsausdrücke bei Probanden mit einer sogenannten „Typ-D-Persönlichkeit“ (Menschen, die eher in sich gekehrt, bekümmert und sozial isoliert sind) (De Gelder et al., 2008). Bei depressiven Patienten wurde eine sowohl verstärkte als auch verminderte neuronale Antwort der Amygdala auf affektive Gesichtsausdrücke gefunden (Drevets et al., 2008).

Ein klarer Zusammenhang zwischen Tinnitus und Alexithymie (Salonen et al., 2007) bzw. ein Zusammenhang zwischen Tinnitus und Typ-D-Persönlichkeit (Langguth et al., 2007b) konnte bisher nicht gefunden werden. Eine mögliche Interpretation bleibt aber, dass die veränderte Aktivierung in limbischen Arealen auf depressive Komorbidität und nicht auf den Tinnitus zurückzuführen ist, obwohl Patienten mit auffälligen BDI-Summenwerten ausgeschlossen wurden.

Eine Zunahme von Deaktivierungen im limbischen System wurde im Zusammenhang mit antizipatorischer Ängstlichkeit beobachtet. Je mehr sich ein Proband an den aversiven Stimulus gewöhnt hatte, umso größer waren die Deaktivierungen (Simpson et al., 2001). Dies widerspricht allerdings den Ergebnissen dieser Studie, nach denen die

Deaktivierung gerade bei den Tinnituspatienten mit hohem THI-Summenwert zunahm, die also stark belastet und nicht an den Tinnitus angepasst waren.

Ob die Deaktivierungen wirklich im Zusammenhang mit dem Tinnitus stehen, bleibt unklar. Die beobachteten Veränderungen könnten auch im Zusammenhang mit dem gewählten Paradigma stehen. So wurden Deaktivierungen im Gyrus parahippocampalis bei Probanden gesehen, die Angst oder Traurigkeit empfanden (Liotti, 2000). Auch bei Untersuchungen zur Gesichtsausdruckserkennung bei gesunden (Pelphrey et al., 2003) und bei schizophrenen Patienten mit auditorischen Halluzinationen (Hoffman et al., 2008) wurden im Gyrus parahippocampalis Deaktivierungen beobachtet. Die Frage, ob diese Veränderungen im Zusammenhang mit Tinnitus stehen oder ob sie auf das gewählte Versuchsparadigma zurückzuführen sind, ist im Rahmen dieser Untersuchung nicht zu beantworten.

Veränderungen im Bereich des Hirnstamms wurden bisher nur von Lockwood und Kollegen direkt beobachtet (Lockwood et al., 2001). Melcher und Kollegen fanden allerdings eine verminderte Aktivierung bei Tinnituspatienten im inferioren Colliculus (Melcher et al., 2000). Die verminderte Aktivierung im Hirnstamm (siehe Abbildung 8) bei der Tinnitusgruppe kann also auch in der räumlichen Nähe zwischen Hirnstamm und inferioren Colliculi begründet sein.

Über veränderte Aktivierungen im Bereich des Gyrus frontalis superior wurde bisher nur von Giraud und Mirz berichtet. Giraud und Kollegen fanden eine verstärkte Aktivierung in diesem Bereich bei Patienten, die nach Operation an einem Akustikusneurinom bei bestimmten Augenbewegungen einen Tinnitus empfanden (Giraud et al., 1999). Mirz berichtet über eine verstärkte Aktivierung bei Tinnituspatienten im Bereich des mittleren Gyrus frontalis (Mirz et al., 1999)

Die von uns beobachtete verstärkte Deaktivierung im Gyrus frontalis kann als Hinweis gewertet werden, dass in dieser Region Veränderungen bei Tinnituspatienten auftreten

(siehe Abbildung 10). Der Gyrus frontalis ist am räumlichen Arbeitsgedächtnis des Menschen (Courtney, 1998) beteiligt, unsere Ergebnisse könnten ein Hinweis auf Beeinträchtigungen desselben bei Tinnituspatienten sein. Diese Interpretation bleibt jedoch schwierig, da der Gyrus frontalis superior ein bisher sehr wenig untersuchter Bereich ist (Boisgueheneuc et al., 2006).

Es wurde vermutet, dass eine verminderte Habituation an die akute Tinnitus-Empfindung an der Entstehung des chronischen Tinnitus aus einem akuten Tinnitus beteiligt ist (Shulman, 1995). In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der Hippocampus an der Habituation des auditorischen Systems an auditorische Reize beteiligt ist, sowohl bei Tieren (Bickford et al., 1993) als auch beim Menschen (Boutros et al., 2008). Dass wir Veränderungen im Hippocampus von Tinnituspatienten gefunden haben, unterstützt diese Theorie, allerdings gilt auch hier die Einschränkung, dass die Habituation in unserer Studie nicht untersucht wurde.

Bei Untersuchungen mit Hilfe des „Montreal Imaging Stress Task“ (MIST) wurden Deaktivierungen im Hippocampus gefunden, die auf die psychosoziale Stresssituation zurückgeführt wurden (Dedovic et al., 2009). Die hippocampalen Deaktivierungen der Probanden in unserer Untersuchung könnten also auch auf die Stresssituation der Untersuchung zurückzuführen sein. Dieser Interpretation steht jedoch entgegen, dass die Untersuchungsgruppen sich in ihrem Aktivitätsmuster unterschieden, obwohl sie der gleichen Versuchsanordnung und damit dem gleichen Stress ausgesetzt waren.

Weiterhin ist bekannt, dass bei Patienten, die stark unter Tinnitus leiden, auch eine erhöhte basale Kortisolsekretion gefunden wird (Herbert et al., 2004). Es ist also möglich, dass die beobachteten Unterschiede nicht aus einer veränderten Verarbeitung resultieren, sondern eine Reaktion auf die erhöhte basale Kortisolsekretion bei Tinnitus-Patienten sind.



Die Teilnehmer der vorliegenden Studie hatten mit einem THI von durchschnittlich 24 (SD = 12,9) relativ geringe Werte. Die Patientengruppe, bei der eine erhöhte Kortisolrate beobachtet wurde, litt jedoch sehr stark unter ihrem Tinnitus. Die Möglichkeit einer Beeinflussung der Ergebnisse durch eine erhöhte basale Kortisolsekretion ist jedoch nicht auszuschließen, da dies in der vorliegenden Untersuchung nicht erfasst wurde.

Deaktivierungen im Zusammenhang mit fMRT-Untersuchungen müssen vorsichtig interpretiert werden, denn sie können auch durch ein „Vascular steal“-Phänomen in Verbindung mit Umverteilungsmechanismen, die durch Aktivierungen in angrenzenden Hirnregionen ausgelöst wurden, erklärt werden. Jedoch haben wir keine BOLD-Signalzunahmen in angrenzenden Gebieten beobachten können. Dies spricht für eine relative Reduktion der neuronalen Aktivität im Zusammenhang mit der relativen Abnahme des BOLD-Signals (Harel et al., 2002).

Weitere Einschränkungen bei der Interpretation der Studienergebnisse werden im Folgenden aufgezählt: Erstens fokussierte unsere Studie Gehirnnareale, die an der Emotionsverarbeitung beteiligt sind. Daher wurde ein Paradigma zur Emotionsinduktion gewählt. Auf Veränderungen im auditorischen System, die in anderen Studien identifiziert wurden und wo mittels funktioneller Bildgebungsverfahren (PET- und fMRT-Studien) sehr viel häufiger Veränderungen etwa im primären und sekundären auditorischen Kortex, im Frontallappen und den inferioren Colliculi beobachtet wurden (Lanting et al., 2009), zielte das hier gewählte Paradigma nicht ab. Insofern sind die mittels ROI-Analyse gefundenen Unterschiede im Hirnstamm (siehe Abbildung 8) und im rechten superioren Gyrus frontalis (siehe Abbildung 10) ein überraschendes Ergebnis.

Zweitens geht man davon aus, dass verschiedene Formen des Tinnitus existieren, die sich in ihrer Pathophysiologie unterscheiden. Es ist durchaus möglich, dass die hier erhobenen Befunde nicht auf alle Personen mit Tinnitus übertragbar sind.

Zusammenfassend ergibt diese Studie Hinweise darauf, dass Tinnituspatienten ein verändertes Aktivitätsmuster im limbischen System aufweisen, wenn sie Bilder mit emotionalem Inhalt sehen. Die starke Korrelation zwischen der Stärke der Deaktivierung und der Belastung durch den Tinnitus, gemessen anhand des THI-Summenwerts, weist darauf hin, dass mit zunehmender Tinnitusbelastung auch die Veränderungen im limbischen System zunehmen können.

Da in der vorliegenden Studie Patienten untersucht wurden, deren THI-Summenwerte im Bereich einer milden Beeinträchtigung lagen, ergibt sich für zukünftige Untersuchungen die Frage, ob sich diese Ergebnisse bei Patienten mit THI-Werten im Bereich eines schweren Tinnitus replizieren lassen und ob eine therapeutische Intervention, sei es als Verhaltenstherapie, medikamentöse Therapie oder transkranielle Magnetstimulation, zu einer Verminderung der beschriebenen Veränderungen führen kann.

## 6 ANHANG

### 6.1 Zusammenfassung

Die Phantomwahrnehmung Tinnitus ist eine relativ häufige Störung des auditorischen Systems, die bei einigen Betroffenen zu Stress, Arbeitsunfähigkeit, Angststörungen und Depressionen führen kann. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die an der Entstehung der Ohrgeräusche beteiligt sind, sind Gegenstand der Forschung.

In verschiedenen funktionellen und strukturellen Bildgebungsstudien konnte gezeigt werden, dass Tinnitus zu funktionellen Veränderungen im auditorischen System führt. Es zeigten sich aber auch Veränderungen in ZNS-Regionen, die nicht primär am Hören beteiligt sind, zum Beispiel im limbischen System. Um der Frage nachzugehen, ob diese beobachteten Veränderungen auch zu einer veränderten Prozessierung emotionaler Reize bei Tinnituspatienten führen, untersuchten wir mittels funktioneller Magnetresonanztomographie die neuronale Antwort auf emotionale Reize.

Es wurden zwölf Tinnituspatienten und zwölf gesunde Freiwillige untersucht. Hinsichtlich Alter und Hörschädigung unterschieden sich die Gruppen nicht. Es zeigte sich jedoch ein Unterschied in einem Cluster, das Amygdala, Hippocampus und Gyrus parahippocampalis umfasste. Während die Betrachtung von Gesichtern, die Gefühlsregungen ausdrückten, bei den Kontrollprobanden zu einer verstärkten Aktivierung in diesem Areal führte, wurde bei den Tinnituspatienten eine Deaktivierung beobachtet. Weiterhin zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Deaktivierung und dem Tinnitus-Schweregrad.

Diese Ergebnisse belegen, dass Tinnituspatienten Veränderungen bei der Verarbeitung emotionaler Reize aufweisen. Weiter weisen sie darauf hin, dass Areale im medialen Temporallappen an der Pathophysiologie des Tinnitus beteiligt sind und dass die beobachteten Veränderungen mit dem Tinnitus-Schweregrad zusammenhängen können.

## **6.2 Abkürzungsverzeichnis**

ALM	Allgemeines Lineares Modell
BDI	Beck-Depressions-Inventar
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
KG	Kontrollgruppe
N.	Nervus
MEG	Magnetenzephalographie
MNI	Montreal Neurological Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörungen
TG	Tinnitusgruppe
SD	Standardabweichung
THI	Tinnitus Handicap Inventory
TRN	Nucleus reticularis des Thalamus
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
ZNS	Zentrales Nervensystem

### 6.3 Literaturverzeichnis

- Arnold, W., Bartenstein, P., Oestreicher, E., Römer, W. & Schwaiger, M. (1996). Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [18F] deoxyglucose. *Journal for Oto-Rhino-Laryngology and its Related Specialties (ORL)*, 58 (4), 195–209.
- Bickford, P., Luntz-Leybman, V. & Freedman, R. (1993). Auditory sensory gating in the rat hippocampus: modulation by brainstem activity. *Brain Research*, 607 (1–2), 33–8.
- Boisgueheneuc, du F., Levy, R., Volle, E., Seassau, M., Duffau, H., Kinkingnehun, S., Samson, Y. et al. (2006). Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain: A Journal of Neurology*, 129 (12), 3315–28.
- Boutros, N. N., Mears, R., Pflieger, M. E., Moxon, K. A., Ludowig, E. & Rosburg, T. (2008). Sensory gating in the human hippocampal and rhinal regions: regional differences. *Hippocampus*, 18 (3), 310–6.
- Brett, M., Anton, J.-L., Valabregue, R. & Poline, J.-B. (2002). Region of interest analysis using an SPM toolbox. *NeuroImage*. Retrieved August 13, 2010, from [https://cirl.berkeley.edu/mb312/abstracts/Marsbar/marsbar\\_abs.html](https://cirl.berkeley.edu/mb312/abstracts/Marsbar/marsbar_abs.html).
- Brunetti, M., Sepede, G., Mingoia, G., Catani, C., Ferretti, A., Merla, A., Del Gratta, C., et al. (2010). Elevated response of human amygdala to neutral stimuli in mild post traumatic stress disorder: neural correlates of generalized emotional response. *Neuroscience*, 168 (3), 670–9.
- Costafreda, S. G., Brammer, M. J., David, A. S. & Fu, C. H. Y. (2008). Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: a meta-analysis of 385 PET and fMRI studies. *Brain Research Reviews*, 58 (1), 57–70.
- Courtney, S. M. (1998). An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science*, 279 (5355), 1347–51.
- De Gelder, B., Riet, W. A. C. van de, Grèzes, J. & Denollet, J. (2008). Decreased differential activity in the amygdala in response to fearful expressions in Type D personality. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 38 (3), 163–9.

- De Ridder, D., Elgoyhen, A. B., Romo, R. & Langguth, B. (2011). Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (20), 8075–80.
- De Ridder, D., Fransen, H., Francois, O., Sunaert, S. & Heyning, P. V. D. (2006). Amygdalohippocampal involvement in tinnitus and auditory memory. *Acta Otolaryngologica*, 126, 50–53.
- Dedovic, K., D’Aguiar, C. & Pruessner, J. C. (2009). What stress does to your brain: a review of neuroimaging studies. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 54 (1), 6–15.
- Dragunow, M. & Faull, R. (1989). The use of c-fos as a metabolic marker in neuronal pathway tracing. *Journal of Neuroscience Methods*, 29 (3), 261–5.
- Drevets, W. C., Price, J. L. & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure & Function*, 213 (1–2), 93–118.
- Eggermont, J. J. & Roberts, L. E. (2004). The neuroscience of tinnitus. *Trends in Neurosciences*, 27 (11), 676–82.
- Ekman, P. & Friesen, W. (1976). *Pictures of facial affect*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- Fusar-Poli, P., Placentino, A., Carletti, F., Landi, P., Allen, P., Surguladze, S., Benedetti, F. et al. (2009). Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience (JPN)*, 34 (6), 418–32.
- Giraud, A. L., Che, S., Fischer, C., Vighetto, A., Lavenne, F. & Collet, L. (1999). A selective imaging of tinnitus. *Neuroreport*, 10 (1), 1–5.
- Goebel, R. & Kriegeskorte, N. (2005a). Funktionelle Magnetresonanztomographie. In: H. Walter (Hg.), *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen*, S. 21–30, Stuttgart: Schattauer.
- Goebel, R. & Kriegeskorte, N. (2005b). Datenanalyse für funktionell bildgebende Verfahren. In: H. Walter (Hg.), *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen*, S. 31–58, Stuttgart: Schattauer.

- Harel, N., Lee, S.-P., Nagaoka, T., Kim, D.-S. & Kim, S.-G. (2002). Origin of negative blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 22 (8), 908–17.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A. & Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 4 (6), 223–233.
- Herbert, S., Paiement, P. & Lupien, S. (2004). A physiological correlate for the intolerance to both internal and external sounds. *Hearing Research*, 190 (1–2), 1–9.
- Hoffman, R. E., Anderson, A. W., Varanko, M., Gore, J. C. & Hampson, M. (2008). Time course of regional brain activation associated with onset of auditory/verbal hallucinations. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 193 (5), 424–5.
- Hoffmann, H. & Reed, G. (2004). Epidemiology of tinnitus. In: J. B. Snow (Hg.), *Tinnitus: Theory and Management*, S. 16–42, London: BC Decker.
- Holland, P. C. & Gallagher, M. (1999). Amygdala circuitry in attentional and representational processes. *Trends in Cognitive Sciences*, 3 (2), 65–73.
- Jastreboff, P. J. (2004). The neurophysiological model of tinnitus. In: J. B. Snow (Hg.), *Tinnitus: Theory and Management*, S. 96–106, London: BC Decker.
- Kandel, E. & Kupfermann, I. (1996). Emotionale Zustände. In: E. Kandel, J. Schwartz & T. Jessel (Hg.), *Neurowissenschaften*, S. 607–624, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.
- Kleinjung, T., Fischer, B., Langguth, B., Sand, P. G., Hajak, G., Dvorakova, J. & Eichhammer, P. (2007). Validation of the German-version tinnitus handicap inventory (THI). *Psychiatrische Praxis*, 34, 140–142.
- Klüver, H. & Bucy, P. (1937). „Psychic blindness“ and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. *American Journal of Physiology*, 119, 352.
- Krolak-Salmon, P., Hénaff, M.-A., Vighetto, A., Bertrand, O. & Mauguière, F. (2004). Early amygdala reaction to fear spreading in occipital, temporal, and frontal cortex. *Neuron*, 42 (4), 665–676.

- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F. & Hautzinger, M. (2007). Reliability and validity of the revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples, *Der Nervenarzt*, 78 (6), 651–6.
- Landgrebe, M., Langguth, B., Rosengarth, K., Braun, S., Koch, A., Kleinjung, T., May, A. et al. (2009). Structural brain changes in tinnitus: grey matter decrease in auditory and non-auditory brain areas. *NeuroImage*, 46 (1), 213–218.
- Langguth, B., Goodey, R., Azevedo, A., Bjorne, A., Cacace, A., Crocetti, A., Del Bo, L. et al. (2007a). Consensus for tinnitus patient assessment and treatment outcome measurement: Tinnitus Research Initiative meeting, Regensburg, July 2006. *Progress in Brain Research*, 166, 525–36.
- Langguth, B., Kleinjung, T., Fischer, B., Hajak, G., Eichhammer, P. & Sand, P. G. (2007b). Tinnitus severity, depression, and the big five personality traits. *Progress in Brain Research*, 166, 221–5.
- Lanting, C. P., de Kleine, E. & van Dijk, P. (2009). Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI. *Hearing Research*, 255 (1–2), 1–13.
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 23, 727–738.
- Liberzon, I. & Sripada, C. S. (2007). The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. In: E. R. De Kloet, M. S. Oitzl & E. Vermetten (Hg.), *Stress Hormones and Post Traumatic Stress Disorder Basic Studies and Clinical Perspectives*, Vol. 167, S. 151 – 169, Elsevier.
- Liotti, M. (2000). Differential limbic-cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: implications for affective disorders. *Biological Psychiatry*, 48 (1), 30–42.
- Lockwood, A. H., Salvi, R. J., Coad, M. L., Towsley, M. L., Wack, D. S. & Murphy, B. W. (1998). The functional neuroanatomy of tinnitus: evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology*, 50 (1), 114–120.
- Lockwood, A. H., Wack, D. S., Burkard, R. F., Coad, M. L., Reyes, S. A., Arnold, S. A. & Salvi, R. J. (2001). The functional anatomy of gaze-evoked tinnitus and sustained lateral gaze. *Neurology*, 56 (4), 472–80.



- Lockwood, A. H., Salvi, R. J., Burkard, R. F., Galantowicz, P., Coad, M. L. & Wack, D. S. (1999). Neuroanatomy of tinnitus. *Scandinavian Audiology. Supplementum*, 51, 47–52.
- Lockwood, A. H., Salvi, R. J. & Burkard, R., (2002). Tinnitus. *The New England Journal of Medicine*, 347 (12), 904–10.
- Lyford, G., Yamagata, K., Kaufmann, W., Barnes, C., Sanders, L., Copeland, N., Gilbert, D. et al. (1995). A growth factor and activity-regulated gene, encodes a novel coskeleton-associated protein that is enriched in neuronal dendrites. *Neuron*, 14 (2), 433–445.
- Mahlke, C. & Wallhäuser-Franke, E. (2004). Evidence for tinnitus-related plasticity in the auditory and limbic system, demonstrated by arg3.1 and c-fos immunocytochemistry. *Hearing Research*, 195, 17–34.
- Melcher, J. R., Sigalovsky, I. S., Guinan, J. J. & Levine, R. A. (2000). Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *Journal of Neurophysiology*, 83, 1058–1072.
- Mirz, F., Pedersen, C. B., Ishizu, K., Johannsen, P., Ovesen, T. & Gjedde, A. (1999). Positron emission tomography of cortical centers of tinnitus. *Hearing Research*, 134, 133–144
- Møller, A. R. (2003). Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 36 (2), 249–266.
- Møller, A. R. (2007a). Tinnitus: presence and future. *Progress in Brain Research*, 166, 3–16.
- Møller, A. R. (2007b). The role of neural plasticity in tinnitus. *Progress in Brain Research*, 166, 37–45.
- Møller, A. R. (2010). Different forms of tinnitus. In: A. R. Møller, B. Langguth, D. De Ridder & T. Kleinjung (Hg.), *Textbook of Tinnitus*, 8–12. Springer.
- Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., Rowland, D., Young, A. W., Calder, A. J. & Dolan, R. J. (1996). A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, 383 (6603), 812–5.

- Mothagy, F. M. & Krause, B. J. (2005). Funktionelle Bildgebung mit PET und SPECT. In: H. Walter (Hg.), *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendung*, 3–21. Stuttgart: Schattauer.
- Mühlau, M., Rauschecker, J. P., Oestreicher, E., Gaser, C., Röttinger, M., Wohlschläger, A. M., Simon, F. et al. (2006). Structural brain changes in tinnitus. *Cerebral Cortex*, 16 (September), 1283–8.
- Mühlnickel, W., Elbert, T., Taub, E. & Flor, H. (1998). Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Psychology*, 95 (August), 10340–3.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J. & Huijzen, C. (2007). Telencephalon: hippocampus and related structures. In: dies. (Hg.), *The Human Central Nervous System*, 361–400, 4. Aufl., Heidelberg: Springer.
- Ogawa, S., Menon, R. S., Tank, D. W., Kim, S. G., Merkle, H., Ellermann, J. M. & Ugurbil, K. (1993). Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophysical Journal*, 64 (3), 803–12.
- Papez, J. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 79, 217–24.
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F. & Merabet, L. B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 28, 377–401.
- Pelphrey, K. A., Mack, P. B., Song, A., Güzeldere, G. & McCarthy, G. (2003). Faces evoke spatially differentiated patterns of BOLD activation and deactivation. *Neuroreport*, 14 (7), 955–9.
- Pilgramm, M., Rychlick, R., Lebis, H., Siedentop, H., Goebel, G. & Kirchhoff, D. (2002). Tinnitus in the Federal Republic of Germany: A representative epidemiological study. In: J. Hazell (Hg.), *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar*, Vol. 1999, 64–67.
- Pitkänen, A., Savander, V. & LeDoux, J. E. (1997). Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends in Neurosciences*, 20 (11), 517–23.

- Plewnia, C., Reimold, M., Najib, A., Brehm, B., Reischl, G., Plontke, S. K. & Gerloff, C. (2007). Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Human Brain Mapping*, 28 (3), 238–46.
- Rauschecker, J. P., Leaver, A. M. & Mühlau, M. (2010). Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus. *Neuron*, 66 (6), 819–26.
- Salonen, J., Johansson, R. & Joukamaa, M. (2007). Alexithymia, depression and tinnitus in elderly people. *General Hospital Psychiatry*, 29 (5), 431–5.
- Saunders, J. (2007). The role of central nervous system plasticity in tinnitus. *Journal of Communication*, 40 (4), 313–34.
- Schnitzler, A. & Gross, J. (2005). Magnetenzecephalographie. In: H. Walter (Hg.), *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen*, 151–61. Stuttgart: Schattauer.
- Simpson, J. R., Drevets, W. C., Snyder, A. Z., Gusnard, D. A. & Raichle, M. E. (2001). Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: II. During anticipatory anxiety. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98 (2), 688–93.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging* (S. 132). Thieme.
- Tischmeyer, W. & Grimm, R. (1999). Activation of immediate early genes and memory formation. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)*, 55 (4), 564–74.
- Vuilleumier, P. & Pourtois, G. (2007). Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, 45, 174–194.
- Wohlschläger, A., Kellermann, T. & Habel, U. (2007). Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung. In: F. Schneider & G. Fink (Hg.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, 133–48, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Zald, D. H. (2003). The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Research Reviews*, 41, 88–123